

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

321

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Yvette BOUTEILLE

Née le 31 Mai 1925, à CHALONS-SUR-MARNE

Présentée et soutenue publiquement le

LA NORÉTHANDROLONE

en thérapeutique anabolisante

Son usage en médecine générale
et, en particulier, en phtisiologie.

Président : M. BARIETY, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1961

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Yvette BOUTEILLE

Née le 31 Mai 1925, à CHALONS-SUR-MARNE

Présentée et soutenue publiquement le

LA NORÉTHANDROLONE
en thérapeutique anabolisante

**Son usage en médecine générale
et, en particulier, en phtisiologie.**

Président : M. BARIETY, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1961

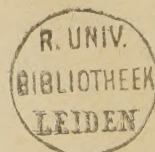
PROFESSEURS HONORAIRES :

MAUBIN (A.), BENARD (H.), BROCO (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.),
 CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN
 (P.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.),
 LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.),
 MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.),
 MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHTER (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

Doyen Léon BINET
 Membre de l'Institut.
 Assesseur Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUENU (J.)
	MENEGAUX (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART-
	D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO
	(P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	GENNES (L. de)
	JUSTIN-BESANÇON
	(L.)
Cliniques médicales	BARIETY (M.)
	SOULIE (P.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	RADOT (L.)
(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS
	(D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N...
	VARENGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)



Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	
Hygiène et médecine préventive	
Médecine du Travail	
Médecine légale	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	
Pathologie expérimentale et comparée	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	
Pathologie médicale	
Pathologie et thérapeutique générales	
Pharmacologie et matière médicale	
Physiologie	
Physiologie (chaire à titre personnel)	
Physique médicale	
Radiologie médicale	
Technique chirurgicale	
Thérapeutique	

MM.	
DEPARIS (M.)	
TURPIN (R.)	
JOANNON (P.)	
DESOILLE (H.)	
PIEDELIEVRE (R.)	
GALLIARD (H.)	
COUVELAIRE (R.)	
LAVIER (G.)	
LENEGRE (J.)	
MERKLEN (F.-P.)	
N...	
GARCIN (R.)	
CHEYMOL (J.)	
BINET (L.)	
BARGETON (D.)	
DOGNON (A.)	
DESGREZ (H.)	
PATEL (J.)	
BROUET (G.)	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.), pr. s. ch.	Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Anatomie pathologique	BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Ophtalmologie	BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Anesthésiologie	VOURCH (G.)	Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Bactériologie	NEVOT (A.), pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Parasitologie	BRUMPT (L.-C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.), agr. per.
Biologie médicale	BOURLIERE (F.), m. conf. HARTMANN (L.)	Pathologie chirurgicale	LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHTER (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)	Pathologie expérimentale	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.)
Electro-radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) COUJARD (R.), pr. s. ch.		
Histologie	MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.) DEROBERT (L.), pr. s. ch.		
Médecine légale	HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)		
Neurologie	LHERMITTE (F.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale ..	FREZAL (J.)	Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch.
	HOUSSET (E.)	Physique médicale	DEJOURS (P.)
	LAROCHE (Cl.)	Pneumo-Phtisiologie ..	GOUGEROT (L.), m. conf.
	LESOBRE (R.)	Psychiatrie	KREIS (B.)
	MACREZ (C.)	Psychiatrie infantile ..	PICHOT (P.)
	NICK (J.)	Rhumatologie	DUCHÉ (D.)
	PEQUIGNOT (H.), m. conf.		DELBARRE (F.)
Pédiatrie-Puériculture	ROYER (P.)		CERNEA (P.)
	WOLFROMM (R.)		CHAPUT (Mme A.), m. conf. agr.
	JOSEPH (R.)	Stomatologie	GRELLET (M.)
	MANDE (R.)		CHASSAGNE (P.)
Pharmacologie	MOZZICONACCI (P.)		LAMOTTE (M.)
	POLONOVSKI (C.)	Thérapeutique	QUENU (L.)
	ROSSIER (A.)		
	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.		
	BOISSIER (J.)		
	LECHAT (P.)		

**III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT :**

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique	SEZE (S. de)
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale ..	LEPAGE (F.)
	LEGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
Clinique médicale	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique.	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique ...	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..	MM. HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Biochimie médicale ..	ETTORI (J.), Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale ..	RUDLER (J.), Pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURE (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs ..	Mlles DUMAITRE (P.) GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires ..	Mme CONTET (J.) Mlles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation,

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BARIETY

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris*

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de nos
sincères remerciements et de notre
profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur FRANQUET
Officier de la Légion d'Honneur
Directeur de l'Ecole de Médecine de Pharmacie de Reims

Qui nous a guidée.
Qu'il soit assuré de notre déférence
et de notre admirative considération.

A Monsieur le Docteur Olivier MONOD
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chirurgien assistant des Hôpitaux de Paris

En témoignage de notre gratitude.

A tous nos Maîtres de l'Ecole de Médecine
et de Pharmacie de Reims
et des Facultés de Nancy et de Paris

A Monsieur le Professeur VILDE
*Professeur Agrégé de Médecine Générale
à l'Ecole de Médecine de Reims
Médecin-Chef du Service de Médecine Générale
au Centre Hospitalier de Reims*

A Monsieur le Docteur LELOUP
*Chevalier de la Légion d'Honneur
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin-Chef des services de Médecine Générale
et de Pédiatrie au Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne*

Au Médecin-Commandant GAUBERT
Médecin des Hôpitaux de l'Armée

A Monsieur le Docteur COULONJOU
*Chevalier de la Légion d'Honneur
Médecin-Chef du Service de Neuropsychiatrie
à l'Hôpital de Brest*

En reconnaissance de l'enseignement reçu. Nous les assurons de notre respect et de notre admiration.

A Monsieur le Docteur GUILLEMANN
*Chevalier de la Légion d'Honneur
Ancien Médecin-Colonel des Hôpitaux de l'Armée*

Et à Madame le Docteur HARDY

Nous leur devons le sujet de ce travail.

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A tous les Médecins,
Chefs de Service et Médecins Assistants
*du Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne
et de l'Annexe Militaire Pierre-Bayen*

En témoignage de l'accueil reçu
dans leurs services.

A Monsieur le Docteur DALLE
et au personnel
*du Laboratoire
du Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne*

En remerciement du concours fort
aimable qu'ils nous ont toujours ap-
porté.

Au personnel du Service de Pharmacie
*du Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne
et de l'Annexe Militaire Pierre-Bayen*

Pour son dévouement.

A Monsieur BRUNEAU
*Sous-Préfet,
Directeur du Centre Hospitalier de Châlons-sur-Marne*

En témoignage de sa bienveillance
à notre égard.

A tous les Internes
et à toutes les Infirmières

Qui ont facilité nos observations.
Tous nos remerciements.

A Mademoiselle BESSON
*Professeur Agrégé de Pharmacodynamie
à la Faculté de Pharmacie de Nancy*

Qu'elle trouve ici l'assurance de notre respectueux souvenir.

A Monsieur et à Madame DARRAS

Avec nos vifs remerciements.

A Monsieur ANDRE
*Officier de la Légion d'Honneur,
Directeur Honoraire des Hôpitaux Unis
de Châlons-sur-Marne*

Qu'il trouve ici la reconnaissance
et le respect que nous lui devons.

A mes Parents

Modeste témoignage de reconnaissance et d'affection pour leur insatiable sollicitude.

A ma Famille

A tous mes Amis

A toutes mes Amies

INTRODUCTION

Le traitement des maigreurs, faute d'une arme efficace, n'avait marqué, jusque ces toutes dernières années, aucune progression.

De nouveaux médicaments à action anabolisante protéique viennent de faire leur apparition et parmi eux certains dérivés de la nor-testostérone semblent être de loin les plus actifs sur le plan métabolique. Ils ont, en outre, l'incontestable avantage d'être presque totalement dépourvus des effets hormonaux de la testostérone et d'être actifs par voie buccale.

C'est le cas, notamment, de la noréthandrolone qui a été étudiée sous le n° 8.022 C.B. et qui vient d'être commercialisée sous le nom de « Nilevar » (1).

C'est à l'étude de ce produit que nous avons consacré notre thèse.

Nous rappellerons tout d'abord ce qu'est la Noréthandrolone, sa structure chimique, ses propriétés physiques et biologiques et nous préciserons son action pharmacodynamique aussi bien chez l'animal que chez l'homme, en nous référant à de nombreux travaux d'auteurs français et étrangers. La synthèse des considérations qu'exposent les articles de ces auteurs, fait entrevoir l'intérêt que peut avoir l'usage de la Noréthandrolone dans de nombreux états pathologiques.

Une seconde partie est réservée à nos observations personnelles. Nous avons, en effet, appliqué la médication à une quarantaine de malades hommes et femmes et nous rapporterons nos résultats cliniques et nos remarques, en insistant tout particulièrement sur les bilans biologiques (prolidique et uréique,

(1) Nous remercions les laboratoires BYLA qui ont bien voulu mettre à notre disposition ce médicament.

hépatique et glucidique, ionique et phosphocalcique et enfin hématologique), établis après comparaison des résultats obtenus avant et après cure à la noréthandrolone.

Nous en déduirons, dans une troisième partie, les principales indications cliniques du produit, sa posologie et la surveillance qu'il convient d'exercer au cours du traitement.

PREMIERE PARTIE

LA NORETHANDROLONE

Généralités, propriétés pharmacodynamiques

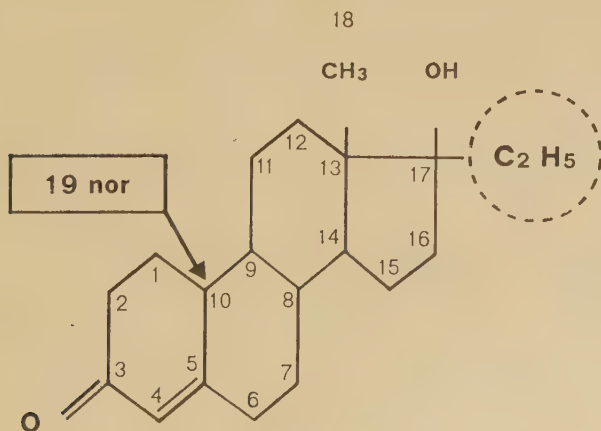
I. — SA STRUCTURE CHIMIQUE

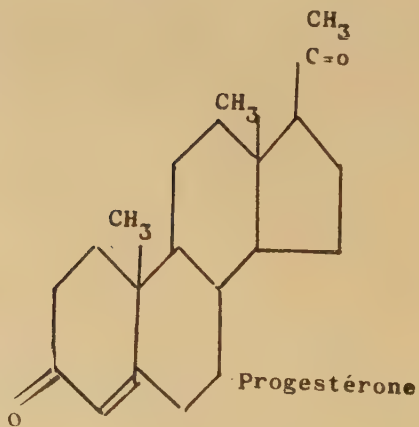
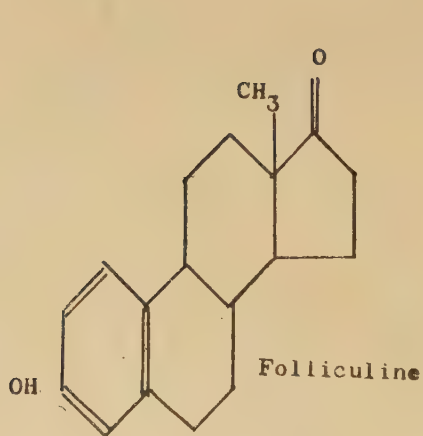
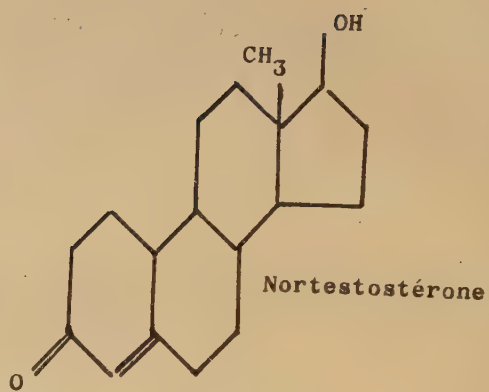
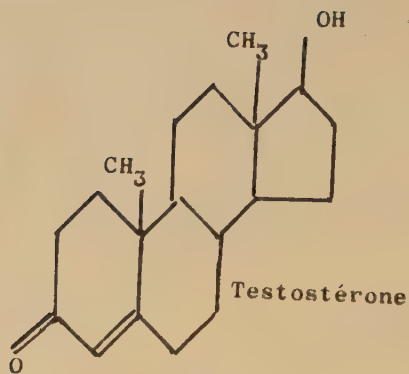
La noréthandrolone, dérivée éthyliée de la nortestostérone, est un stéroïde de synthèse de découverte récente, plus connu dans la littérature sous le nom de « Nilevar ».

Chimiquement, c'est le 17 α éthyl-19 nortestostérone ou hydroxy-17 éthyl-17 α œstrone-4 one-3. Sa formule chimique a un squelette cyclopentanoperhydrophénanthrène. Il diffère des stéroïdes physiologiques tels que la testostérone et la progestérone par l'absence d'un radical méthylé C₁₉ porté par C₁₀. C'est donc un norstéroïde.

En outre, la noréthandrolone possède un radical éthyl fixé en 17.

Voici sa formule comparée aux stéroïdes voisins naturels.





II. — PROPRIETES

A) Propriétés physiques

La noréthandrolone est une poudre blanche, cristallisée, relativement peu soluble dans l'eau, mais soluble dans les solvants organiques.

B) Propriétés biologiques

Elles sont dominées, comme nous le verrons au cours de l'étude pharmacodynamique, d'une part, par la puissance de son activité anabolisante, qui est sensiblement comparable à celle de la testostérone, par voie parentérale et, d'autre part, par la faiblesse de son pouvoir androgène. C'est là l'avantage essentiel de ce produit qui le rend beaucoup plus maniable que la testostérone dans ses indications anabolisantes.

Ceci a été confirmé par tous les auteurs français et étrangers qui lui reconnaissent, en outre, les propriétés suivantes :

- activité par voie buccale,
- effet psychotonique remarquable,
- action sur le métabolisme calcique.

Enfin, ce médicament possède également une action progestative et antiœstrogénique.

III. — ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Ces dernières années, la noréthandrolone a fait l'objet d'importantes études expérimentales.

A l'étranger, les Américains ont fait l'étude pharmacodynamique du produit, à la fois sur l'animal et sur l'homme.

En France, c'est ASCHKENAZY qui expérimenta son action sur l'animal ; depuis, l'étude du produit a porté sur l'homme, ainsi qu'en témoignent les traités de nombreux auteurs.

De l'ensemble de ces travaux, il semble qu'on puisse conclure qu'il existe une marge très importante entre l'activité anabolisante de la noréthandrolone et sa faible activité virilisante, ce qui rend le produit très maniable, en particulier chez la femme et chez l'enfant.

A) Chez l'animal

1. ACTION ANABOLISANTE ET ANDROGÈNE.

En 1953, HERSBERGER, SHIPLEY et MEYER comparent l'activité anabolisante et androgène de la testostérone à celle des dérivés de la 19 nortestostérone.

Le plus actif fut celui qui portait une chaîne éthyl en 17 : *c'est la noréthandrolone.*

Voici d'après DRILL et RIEGEL l'activité comparée de ces diverses substances :

Substance	P. anabolique	P. androgène	Rapp. $\left\{ \begin{array}{l} \text{P. anabol.} \\ \text{P. androg.} \end{array} \right.$
Propionate de testostérone	100 par définition	100 par définition	1
Testostérone	26	35	0,7
Méthyl-testostérone ..	26	24	1
Méthylandrosténédol ..	2,2 — 7,1	2,1 — 5	1 — 1,6
Androstanolone	21,8 — 58	13,2 — 30	1,7 — 1,9
19 Nortestostérone ..	100	10	10
Noréthandrolone	100	6	17

SAUNDERS et DRILL, en 1956, comparent l'activité de la noréthandrolone à celle d'autres androgènes. Par voie orale, *le pouvoir anabolisant est cinq fois égal à celui de la méthyltestostérone* et son pouvoir androgène est de moitié.

Par voie parentérale, les mêmes auteurs montrent que l'action anabolisante se manifeste pour *des doses dix fois plus fai-*

bles que l'action androgène. Cette action androgène ne dépasse pas 6 % de l'activité androgène du propionate de testostérone ; quelle que soit la dose administrée, ce rapport est conservé.

ASCHKENAZY, en 1959, en France, a étudié sur des rats mâles cette action anabolisante par la méthode des bilans azotés. Cette étude confirme les travaux de SAUNDERS et DRILL et montre que la noréthandrolone entraîne une rétention azotée importante, avec une augmentation légère de poids.

Voici les résultats comparés à ceux de la méthyl-testostérone d'après ASCHKENAZY.

Bilan N	Noréthandrolone	Méthyltestostérone
Après 15 jours per os	+ 413 mg	+ 84 mg
Après 21 jours par voie parentérale ..	+ 910 mg	+1183 mg
Post-traitement	— 175 mg	— 196 mg
Bilan final	+1148 mg	+1071 mg

2. ACTION SUR LE MÉTABOLISME OSSEUX.

La noréthandrolone a également une action importante sur le métabolisme osseux. Cette action s'exerce à la fois sur le métabolisme phospho-calcique étudié surtout chez l'homme par PLUM et DUNNING, avec rétention du calcium et sur le métabolisme du soufre (KOWALEWSKI et GOUWS 1957), puisqu'il stimule la formation de l'acide chondroïtine-sulfurique dans le collagène néoformé. En 1958, KOWALEWSKI a démontré que lorsque la noréthandrolone est administrée en même temps que la cortisone, son action anabolisante s'oppose à l'action catabolisante de la cortisone.

3. ACTION ENDOCRINIENNE.

a) Sur l'hypophyse.

Avec des doses plus élevées, on peut étudier l'inhibition partielle de la sécrétion gonadotrope hypophysaire (GOLDMAN et collab.) Ces expériences ont été faites chez des rats mâles aussi bien que femelles.

b) *Sur l'appareil génital femelle.*

A ces mêmes doses, l'activité progestative de la noréthandrolone a été l'objet de nombreux travaux sur l'animal.

1. — Action sur le test de la formation de la dentelle utérine : 50 fois plus actif que la progestérone ;
2. — Action sur l'endomètre : quatre fois moins actif que la progestérone ;
3. — Maintien de la gestation chez la femelle castrée au dixième jour de la gravidité dans la proportion de trois sur cinq (avec la progestérone quatre sur cinq) ;
4. — Formation du déciduome expérimental chez la rate : activité plus ou moins superposable ;
5. — Augmentation du poids de l'utérus à des doses cinquante fois plus élevées que la dose de noréthandrolone habituelle.

On a noté également une discrète action antiœstrogénique mise en évidence par EDGREN et CALHOUN.

La noréthandrolone ne provoque pas les modifications cytologiques classiques des œstrogènes sur la muqueuse vaginale ; au contraire, elle s'oppose à l'action de ces œstrogènes sur l'utérus. Une telle action anti-œstrogénique ne peut s'expliquer que par une certaine spécificité du produit.

La conséquence de ce pouvoir anti-œstrogénique de la noréthandrolone, si notamment celle-ci est administrée à doses élevées, est un arrêt temporaire de l'ovulation chez l'animal d'expérience (SAUNDERS, PINCUS et collab., ASCHKENAZY).

c) *Sur l'appareil génital mâle.*

L'action androgène de la noréthandrolone sur l'appareil génital mâle a été étudiée expérimentalement. Elle n'a été observée qu'au cours d'expériences de toxicité chronique avec des doses dépassant celles préconisées en thérapeutique anabolisante. Il y aurait de façon transitoire, pendant la durée du traitement, une atrophie testiculaire sans que la spermatogénèse soit totalement inhibée.

4. ACTION SUR LES SURRÉNALES.

A doses non toxiques, la noréthandrolone ne semble pas avoir une action importante sur *le volume des surrénales*, qu'il s'agisse des mâles ou qu'il s'agisse des femelles. En outre, la noréthandrolone est absolument dépourvue de propriétés anti-inflammatoires ; elle n'exerce pas d'effet sur le métabolisme du sodium et du potassium ; elle ne modifie pas chez la souris surrénalectomisée le nombre des éosinophiles (ASCHKENAZY).

5. TOXICITÉ.

Comme tous les stéroïdes, la noréthandrolone n'a qu'une très faible *toxicité aiguë*.

La toxicité subaiguë chronique a été étudiée chez des rats mâles et femelles par HAMBOURGER, SAUNDERS, HARRIS, CALHOUM pendant six mois et par ASCHKENAZY pendant quatre mois.

Les résultats de ces travaux ne diffèrent pas sensiblement. Chez les mâles à dose faible, il y a une très légère stimulation de la croissance dans les deux premiers mois.

A dose forte, il y aurait un ralentissement qui se stabiliserait vers le quatrième mois et deviendrait peu important.

Chez les femelles, la stimulation provoquée à faible dose est très importante les deux premiers mois et se maintient ensuite. A forte dose, les rates augmentent également de poids, mais sans que l'écart avec les témoins soit aussi important.

De toute façon, la noréthandrolone favorise *la croissance pondérale* du rat pendant des délais prolongés.

En outre, les auteurs notent *l'hypertrophie* de quelques organes : foie, reins, cœur, vessie, mais avec des doses importantes et prolongées.

Mais *aucune altération histologique* notable n'accompagne ces hypertrophies qui sont inégales dans les deux sexes :

- le foie et les reins augmentent de façon semblable ;
- le cœur est plus favorisé chez les mâles ;
- la vessie atteint son développement maximum avec une dose quatre fois moindre chez le mâle que chez la femelle.

Il y aurait également une modification de l'hémoglobine et une augmentation du nombre des globules rouges, surtout marquée chez les femelles. Il n'y a pas de modification des lignées sanguines blanches et rouges.

Cependant, ASCIKENAZY conclut que, à fortes doses, la noréthandrolone, administrée de façon prolongée, tend à masculiniser la femelle ; la courbe de poids tend à rejoindre celle des mâles ; l'hématocrite s'élève et les surrénales diminuent de volume.

En outre, l'action sur le thymus est nette. Après un mois de traitement, l'action apparaît et très vite le thymus disparaît complètement.

En conclusion, les doses élevées de noréthandrolone ne sont pas nocives ; elles favorisent la croissance pondérale du rat pendant des délais prolongés.

B) Chez l'homme

Il nous a semblé intéressant de résumer ici les divers résultats déjà obtenus avec la noréthandrolone en clinique humaine, traduisant les propriétés pharmacodynamiques.

Nous envisagerons comme suit les effets produits chez l'homme par des doses thérapeutiques du produit :

1. — Action anabolisante en fonction de la courbe de poids et du bilan azoté ;
2. — Action sur le métabolisme calcique ;
3. — Action endocrinienne ;
4. — Action sur le métabolisme hépatique.

1. ACTION ANABOLISANTE CHEZ L'HOMME.

a) *Courbe pondérale.* — De nombreuses observations ont été rapportées :

- qu'il s'agisse d'enfants normaux, mais hypotrophiques ;
- ou d'enfants atteints d'un arrêt de croissance pathologique (poliomyélite, débilité) ;
- qu'il s'agisse d'adultes atteints de maigreur constitutionnelle (article de BROUSSOLLE et collaborateurs, hôpital du Vinatier et art. de DULAC et collaborateurs), toutes maigreurs relativement stables ;

- ou d'adultes amaigris par une affection médicale quelconque (tuberculose, cancer, emphysème) ou chirurgicale (gastrectomie, hystérectomie, colectomie) ayant un retentissement sur le poids corporel ;
- que ces études portent sur des petits groupes de malades ou des séries importantes souvent comparées à des séries de témoins.

Toutes ces observations s'accordent pour conclure à une action favorable et souvent importante de la noréthandrolone sur les courbes pondérales.

b) *Bilans azotés :*

On a établi des bilans azotés chez des malades soumis à un régime contrôlé. On dose l'azote. Les variations de l'azote urinaire excrété permettent de juger de la rétention azotée. Dans tous les cas, l'administration de la noréthandrolone conduit à une *réversion de la balance azotée* qui redevient positive. L'étude, au cours de la poliomyélite antérieure aiguë, de l'effet des stéroïdes sexuels, par WHEDON et SHORR à New-York, a permis de noter une épargne moyenne de 2,5 gr. d'azote par jour. Parallèlement, SPENCER, BERGER, CHARLES, GOTTESMAN, LAZLO notent une chute rapide et significative de l'azote urinaire et un accroissement positif du bilan métabolique azoté.

PEDEN et MAXWELL ont pu établir des bilans azotés comparatifs, avant et après opération, chez des sujets hospitalisés, en vue d'une intervention majeure (hystérectomie).

Chez les cinq femmes *témoins*, le bilan azoté s'est toujours montré *négatif*, pendant les quatorze jours qui ont suivi l'intervention.

La perte totale d'azote à la suite de l'intervention a été de 20 à 25 gr. (moyenne de soixante dix résultats quotidiens).

Le déficit maximum se situe dans les quatre jours qui suivent l'intervention.

Chez les cinq femmes traitées par la noréthandrolone, le bilan azoté est demeuré positif et les bilans cumulatifs hebdomadaires ont été les suivants :

Noréthandrolone	1 ^{re} semaine	2 ^e semaine
B	+27,4	+ 4,2
50 mg R	+ 9,6	+ 1,7
T	+ 7,3	+ 0,6
25 mg J	+ 1,3	+23,4
I	— 4,8	+16,4

Les chiffres portés dans le tableau, avant et après traitement, montrent que les modifications observées ne *sont pas proportionnelles à la dose de noréthandrolone absorbée*. Ceci prouve que l'on peut obtenir un excellent résultat avec une posologie faible.

c) *Métabolisme de la créatine :*

STOKES et ses collaborateurs, en Amérique, au cours d'une étude métabolique très approfondie, ont considéré l'excrétion de la créatine chez une malade. La créatinurie atteint rapidement des taux dix fois supérieurs à la période de contrôle. On suppose que la noréthandrolone aurait *une action sur le métabolisme de la créatine* dans le muscle.

Il y aurait :

- un accroissement immédiat de la synthèse de la créatine qui persiste pendant la durée du traitement ;
- un accroissement immédiat du stockage musculaire de créatine qui s'arrête lorsque cesse le traitement ;
- après traitement, le stock musculaire de créatine peut se maintenir constant.

Cette observation est en rapport avec les conclusions de WHEDON et SHORR dans la poliomyélite antérieure aiguë où ceux-ci ont administré de la méthyl-testostérone et des composés voisins.

En conclusion, la noréthandrolone a un puissant pouvoir anabolisant.

Les albumines ainsi gagnées pour l'économie se transforment :

- en cellules (musculaires, conjonctives, nerveuses, osseuses, etc...) ;
- en énergie.

2. ACTION SUR LE MÉTABOLISME CALCIQUE.

La noréthandrolone *tend à favoriser la rétention calcique.*

L'étude du bilan calcique a été faite chez des sujets soumis à un régime contrôlé soit par le calcul de la seule calciurie, soit par la mesure du calcium urinaire et fécal.

La noréthandrolone *a peu d'action sur la calcémie.*

La conclusion est la même pour tous les auteurs.

a) PLUM et DUNNING, chez des enfants atteints de séquelles de poliomyélite, constatent que la réduction de l'excrétion calcique est de 45 %, surtout dans la deuxième semaine de traitement. Elle persiste trois à douze semaines après l'arrêt de celui-ci. Mac SWINEY et PRUNTY notent une diminution de la calciurie chez un enfant atteint de fragilité osseuse congénitale.

b) STOCKES et ses collaborateurs mentionnent la réduction de la calciurie après une semaine de traitement *chez des sujets soumis au traitement par corticoïdes*. Il en est de même pour BRECHNER, GJURUP et THAYSEN. WHEDON aboutit aux mêmes résultats. SPENCER démontre cette rétention chez une malade atteinte d'ostéoporose sénile.

Enfin, PEDEN note, lui aussi, une réduction de l'excrétion calcique chez un sujet consolidant une fracture ; celle-ci persisterait après l'arrêt du traitement.

En mars 1960, à Marseille, ISEMEIN, FOURNIER et TABAU ont étudié de façon très approfondie les ostéoporoses post-cortisoniques, chez des malades atteintes de polyarthrite chronique évolutive. Ils démontrent combien on peut tirer bénéfice de l'administration de la noréthandrolone et éventuellement en associant à ce médicament l'acide désoxyribonucléique dans les ostéoporoses cortisoniques.

En conclusion, la Noréthandrolone est un puissant facteur d'anabolisme calcique :

- le calcium ainsi épargné est stocké dans l'os ;
- il est mis en circulation sous forme soluble, ionisé et agit sur l'organisme comme :
 - sédatif,
 - tonique général,
 - anti-inflammatoire et anti-allergique.

3. ACTION ENDOCRINIENNE.

A) *Chez l'homme.*

Les auteurs américains HELLER et collaborateurs comparent l'action de la noréthandrolone et l'action du propionate de testostérone sur des castrats humains.

Ces auteurs concluent à une nette dissociation chez l'homme entre les effets anabolisants et le pouvoir androgénique de la noréthandrolone.

Ils ont également étudié l'action de la noréthandrolone sur les fonctions reproductives de l'homme normal, en comparant avec d'autres stéroïdes ayant une action progestative. Ils ont constaté que l'effet anabolisant de ce produit est bien retrouvé, mais certains signes d'involution testiculaire, perte de la libido, azoospermie, peuvent paraître forts inquiétants. Pourtant, la ponction biopsique faite aussitôt le traitement, montre une discordance entre l'image histologique et les résultats obtenus au spermogramme.

Cette azoospermie est comparable à celle obtenue après traitement par la testostérone ou les œstrogènes actifs. Cependant, ici on note un retour du spermogramme à la normale très rapidement et même il semblerait qu'alors la spermatogénèse fût activée.

En effet, le taux des œstrogènes urinaires étant inchangé démontre l'intégrité des cellules de LEYDIG.

B) *Chez la femme.*

L'action de la noréthandrolone chez la femme n'a pas fait l'objet jusqu'alors d'études systématiques.

● a) *Pouvoir anticœstrogénique.*

STOCKES et ses collaborateurs étudient la cytologie vaginale chez une femme âgée de 61 ans, traitée pour ostéoporose post-ménopausique. Les frottis révèlent un stade évident hypoovarien et acyclique. A l'arrêt du traitement, les frottis présentaient une brusque œstrogénisation avec maturation cellulaire et cellules pycnotiques démontrant ainsi que l'épithélium vaginal avait cependant conservé son potentiel œstrogénique.

Des auteurs français, BROUSSOLLE, ROSIER, HAOUR, DEMARS, OLIVIER en 1960, dans un service de psychiatrie, ont étudié la

cytologie vaginale chez un petit nombre de malades. Ils concluent à *une action antiœstrogénique sans action androgénique*.

● b) *Action progestative.*

Les auteurs danois : BRECHNER, MORTENSEN, GJRUP et THAYSEN signalent :

- une altération de la courbe thermique cyclique,
- des métrorragies lors de l'arrêt du traitement.

Ces remarques furent confirmées par d'autres auteurs.

On note des irrégularités du cycle chez des femmes en période préménopausique jusqu'alors bien réglées, des périodes d'aménorrhée chez des femmes traitées par la noréthandrolone en période d'activité génitale (KORY et ses collaborateurs).

Ces inconvénients se trouvent atténués par une diminution des doses et par des cures discontinues.

Dans les dosages hormonaux effectués dans les urines on note :

- une diminution du taux d'excrétion des gonadotrophines ;
- une tendance à la diminution pour les 17-cétostéroïdes.

Les résultats des auteurs américains ont été confirmés par les auteurs français (BROUSSOLLE et collaborateurs).

Vis-à-vis de l'Hypophyse, la noréthandrolone se comporterait plutôt comme les œstrogènes et aurait un effet inhibiteur manifeste sur le secteur gonadotrope.

L'action serait plus importante qu'avec les androgènes. Cette activité hormonale mériterait une étude plus approfondie.

4. ACTION SUR LE MÉTABOLISME HÉPATIQUE.

On a tenté des expériences de toxicité chronique chez des rongeurs avec de très fortes doses de noréthandrolone. Jamais l'on a pu déceler une quelconque altération histologique au niveau du foie.

a) *Perturbations de certains tests fonctionnels.*

Chez l'homme, on a pratiqué divers tests fonctionnels hépatiques pour rechercher une éventuelle toxicité de la noréthandrolone.

C'est alors que certaines perturbations furent signalées :

- une augmentation du taux de la bilirubine sanguine et une modification du taux de la transaminase glutamo-oxalo-acétique ;
- un retard dans l'excrétion de la bromo-sulfone-phthaléine. Ce retard, signalé par HEANEY et WHEDON, a fait l'objet d'une étude approfondie de KORY et collaborateurs en 1959.

De plus, on n'a pas pu noter de signes cliniques d'hépatotoxicité. On ne découvrit pas d'autres modifications biologiques : on fit une biopsie hépatique chaque fois qu'une rétention de la B.S.P. ou une élévation de la bilirubinémie fut notée. Jamais on ne put constater une atteinte parallèle de la cellule hépatique.

Ceci est une réponse tout à fait inhabituelle ;

D'où discussion...

On invoque différents mécanismes :

- 1° Une albumine plasmatique basse avec réduction de la quantité apte à se combiner avec la B.S.P. Mais le taux des albumines est normal ;
- 2° Une réduction de la capacité de combinaison avec les protéines sériques. Cette hypothèse ne peut être exclue.
- 3° Un blocage de l'excrétion urinaire de la B.S.P. Ceci n'est pas valable puisque moins de 2 % sont normalement excrétés par l'urine ;
- 4° Une fixation réduite de la B.S.P. par les muscles striés. Cette théorie ne peut être retenue car la fixation de la B.S.P. par le muscle ne dépasse pas 8 % ;
- 5° Une réduction de la circulation hépatique ? Là encore ce n'est pas possible ;
- 6° Une stase biliaire ; il y aurait d'autres tests perturbés ;
- 7° Déficience du transfert de la B.S.P. du sang à la bile.

Ce transfert se fait en trois étapes :

- captation des pigments par les cellules hépatiques à partir des combinaisons formées entre la B.S.P. et le sérum-albumine ;

- stockage du pigment dans les cellules hépatiques ;
- excrétion du pigment par le tractus biliaire.

... Et les auteurs en tirent les conclusions suivantes :

— Les malades ayant eu des antécédents hépatiques seraient plus sensibles aux effets éventuels de la noréthandrolone ;

— Les sujets jeunes et sans antécédents hépatiques n'ont montré aucun signe de dysfonctionnement hépatique. Dans les cas peu fréquents où il y a eu quelques perturbations, celles-ci furent rapidement réversibles.

Seules ne seraient à noter que les modifications de la phosphatase alcaline et de la bilirubinémie. Les modifications de la B.S.P. et de la transaminase glutamo-oxalo-acétique ne sont que transitoires et peu importantes. Les tests hépatiques ne seraient à faire que lorsque le traitement est supérieur à un mois.

De nombreux essais furent faits, en particulier par SCHAEFFER et collaborateurs et BROWN et collaborateurs.

b) Ictères.

La littérature note, à la suite de l'usage clinique en rapide extension, quelques cas d'ictères apparus pendant le traitement sans que l'on ait pu retrouver d'antécédents hépatiques. DUNNING a signalé deux cas d'ictère temporaire après un traitement assez long à dose élevée (1 mgr. par kgr. de poids pendant quatorze à dix-sept semaines). Cependant, la symptomatologie clinique était discrète (foie et rate non palpables). L'ictère a disparu sans séquelle.

Par contre, S. SCHERLOCK a traité avec 30 mgr. de noréthandrolone douze malades atteints d'un ictère par obstruction et ayant un prurit féroce. Le résultat du traitement fut spectaculaire : le prurit disparut ; on en ignore le mécanisme. Mais l'ictère augmenta parallèlement. Post-mortem, l'étude histologique du foie n'a apporté que des lésions attendues, en rapport avec l'affection en cause.

EN RÉSUMÉ :

Dans quelques cas, la noréthandrolone, qu'il y ait ou non ictère clinique, pourrait entraîner des modifications de la bili-

rubinémie, du taux des transaminases sériques ou de l'excrétion de la B.S.P. L'évolution clinique et biologique de cet ictère est identique à celui que l'on a pu observer après l'administration de la méthyl-testostérone.

IV. — APPLICATIONS CLINIQUES

Les applications cliniques découlent des propriétés de la noréthandrolone. Il existe essentiellement trois grands groupes où un traitement par ce produit est indiqué :

1° *Dans toutes les affections justiciables d'une thérapeutique anabolisante* où l'on cherche à agir sur l'édification et la mise en réserve des protéines, c'est-à-dire :

- les états d'amaigrissement ;
- les états de convalescence ;
- les états de cachexie ;
- les états de sénescence.

2° *Dans tous les cas où l'on cherche à favoriser l'élaboration de la trame protéique de l'os.* Dans les ostéoporoses par exemple.

3° *Dans tous les cas où l'on sera en présence d'un catabolisme protéique,* augmenté par suite d'un processus pathologique ou thérapeutique.

C'est ainsi que l'on aura avantage à prescrire la noréthandrolone :

- a) lors des traitements prolongés par les dérivés cortisoniques ;
- b) comme médication palliative des métastases osseuses, du cancer du sein en particulier.

En outre, la noréthandrolone exercerait, semble-t-il, une action analgésiante sur le syndrome douloureux fonctionnel des malades atteints d'ostéoporoses et de métastases cancéreuses.

Dans tous les cas, il est important de noter l'effet psychotonique constant qu'exerce la noréthandrolone chez les malades soumis à cette médication.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

I. — OBSERVATIONS CLINIQUES

A) Action de la Norethandrolone dans les maigreur

Depuis longtemps, le traitement des maigreur s'était révélé décevant. L'utilisation de toute une gamme de produits allant du calcium aux vitamines, en passant par l'isoniazide et la réserpine, sans oublier les hormones et l'insuline d'usage plus ou moins dangereux, aboutissait, en effet, à des résultats fort variables, souvent nuls.

Cependant, on connaissait l'action anabolisante de certaines hormones sexuelles, en particulier la testostérone.

Mais, l'action spécifiquement sexuelle de ce produit était telle qu'on ne pouvait concevoir son usage comme anabolisant.

Les chimistes se sont donc efforcés de synthétiser de nouveaux dérivés de ce stéroïde dont les propriétés anabolisantes se trouveraient dissociées des propriétés virilisantes. C'est ainsi qu'après s'être orientés vers l'androstanolone, puis vers la nortestostérone, ils retinrent, en particulier, le dérivé éthylé de la nortestostérone : la noréthandrolone.

L'occasion nous a été donnée d'utiliser ce nouveau médicament dans les diverses catégories de maigreur rappelées ci-après :

- Maigreur en phtisiologie (17 cas) ;
- Maigreur en médecine générale (3 cas) ;
- Maigreur chez les cancéreux (2 cas) ;
- Retard de croissance chez l'enfant (1 cas avec primo-infection) ;

- Maigreurs en psychiatrie (3 cas) ;
- Maigreurs en gériatrie (6 cas).

Les traitements furent de trois semaines à la dose un peu inférieure de 1 mgr. par kilo de poids. Cette dose fut réduite de moitié lorsque nous jugeâmes nécessaire l'institution d'une deuxième et même d'une troisième cure.

Notre étude a compris trente-deux malades dont la maigreur était stable, c'est-à-dire non influencée par d'autres médications antérieurement prescrites.

Sur ces trente-deux malades :

— Vingt ont bénéficié d'une augmentation pondérale variant de 1 à 9 kilos ;

— Quatre — des tuberculeux — ont repris du poids, mais cette augmentation a été suivie d'une chute aussitôt après l'arrêt du traitement ; deux d'entre-eux ne pouvaient plus supporter le Trécator et perdaient appétit, si bien qu'une troisième cure de Noréthandrolone a été prescrite ; pour le troisième — une femme de 39 ans — la chute de poids s'explique par la présence d'une masse purulente dans la cavité pleurale droite ; pour le dernier, la perte de poids est consécutive à une grippe ;

— Cinq — des vieillards — n'ont pas augmenté de poids ; cependant, ils ont acquis un meilleur état général ;

— Trois n'ont tiré aucun bénéfice du traitement (allergie au bout de trois jours chez une femme de 80 ans atteinte de tuberculose — cirrhose trop évoluée chez un homme — asthénie et ramollissement cérébral chez une femme de 80 ans).

Enfin, il y a lieu de noter que parmi les vingt malades qui ont augmenté de poids, l'un d'eux, trop énervé, a mis de lui-même fin au traitement dont la durée a été ainsi de huit jours seulement ; il avait, à ce moment, repris 800 grammes.

1. La Norethandrolone dans le traitement des maigreurs chez le tuberculeux

Le problème des maigreurs se pose dans deux circonstances en phthisiologie :

- d'une part, chez le tuberculeux évolutif (la tuberculose étant une maladie éminemment catabolisante) ;

— d'autre part, chez le tuberculeux guéri, mais déficient respiratoire.

Nous avons pensé que l'usage de la noréthandrolone dans un service de tuberculeux serait parfaitement indiqué :

— par son action anabolisante ;

— par son pouvoir antioestrogénique : l'utilisation de la noréthandrolone est, en effet, souhaitable chez les femmes hyperfolliculiniques tuberculeuses qui manifestent souvent des phénomènes congestifs et responsables d'aggravations cliniques à l'approche de leurs règles.

Nous avons observé l'effet du produit chez le malade évolutif et chez le malade guéri.

A) TUBERCULEUX ÉVOLUTIFS.

Nous avons traité des tuberculeux évolutifs dont l'atteinte était de découverte relativement récente et l'état général mauvais et des tuberculeux chroniques soignés depuis de longues années. C'est ainsi que l'un de ces derniers évolue depuis vingt ans. Il-en est à son douzième séjour en milieu hospitalier.

Tous ces malades avaient un état général précaire et, depuis plusieurs mois, certains d'entre eux, très fatigués, avaient vu leur poids se stabiliser, d'autres diminuer malgré le traitement antibiotique administré. On ne notait aucune reprise de poids chez ceux qui recevaient de l'isoniazide dans leur médication antituberculeuse. Quelques malades, au contraire, soumis au traitement à la cyclosérine, mais surtout au *Trécator* soit par voie buccale, soit par voie rectale, avaient vu leur appétit les abandonner, si bien qu'ils avaient continué à perdre du poids.

Dans tous les cas, il s'agissait de malades ayant reçu des antibiotiques et dont la plupart se trouvaient saturés. Nous avons maintenu le traitement spécifiquement antituberculeux en cours. La noréthandrolone fut simplement ajoutée à celui-ci, à une dose un peu inférieure au milligramme par kilo de poids pour la première cure. On a pu constater que le nouveau produit facilite l'assimilation par les malades de certains médicaments et antibiotiques, et, en particulier, du *Trécator*, lorsque les deux traitements ont lieu conjointement.

Les cures furent de trois à quatre semaines environ. La dose journalière fut réduite de moitié lorsque l'état de santé du malade nous amena à faire une seconde et même une troisième cure.

Pendant les traitements, nous avons systématiquement fait :

- une pesée hebdomadaire ;
- une courbe de température ;
- une courbe d'urines ;
- une vitesse de sédimentation tous les quinze jours ;
- une prise de tension artérielle tous les huit jours ;
- un bilan radiologique et tomographique tous les mois ;
- un bilan bactériologique tous les mois ;
- un bilan biologique avant et après chaque traitement.

Nos observations sont mentionnées ci-après :

OBSERVATION N° 1

L. LED..., 31 ans.

Malade depuis 1946, avec de nombreux épisodes de stabilisation, puis d'évolution. Entré dans le service en janvier 1960. Poids : 64 kgr. 800. Taille : 1 m. 77. Subit en avril une résection segmentaire apico-dorsale gauche. Fait un ictère en juillet. Etat général médiocre.

— Le 8 août 1960 : poids 62 kgr. 400.

Traitement : 2 comprimés Cyclosérine et 2 comprimés Gardénal 0,05 ;

Bécilan : 250 mgr. dix jours par mois ;

Didromycine : 1 gr. tous les deux jours ;

5 comprimés 8022 par 24 heures.

— Le 29 août 1960 : poids 66 kgr. 200.

2 comprimés 8022 par 24 heures.

— Le 4 octobre 1960 : poids 69 kgr. 300.

Arrêt du traitement.

— Le 3 novembre 1960 : poids 70 kgr. 300.

— Le 15 novembre 1960 : poids 71 kgr. 300.

En résumé : état général excellent. Malade totalement transformé, gai, dynamique. Amélioration spectaculaire. Aucun trouble hépatique en rapport avec son ictère antérieur au traitement. Amélioration radiologique et bactériologique. Reprise pondérale totale de 8 kgr. 900.

OBSERVATION N° 2

H. P..., 51 ans.

Première atteinte en 1930. Rechute en 1959. Etat général médiocre. Bacilloscopie positive. Atteinte bilatérale ulcéro-caséuse. Plusieurs images excavées.

— Le 17 juin 1960. Hospitalisation. Reprise 1 kgr. 200 en un mois.

— Le 16 août 1960 : poids 47 kgr. 300.

Traitement : Strepto-P.A.S.-I.N.H. (perfusions intraveineuses) ;

Bécilan : 250 mgr. dix jours par mois ;

4 comprimés 8022 par 24 heures.

— Le 6 septembre 1960 : poids 50 kgr. 200.

— Le 12 septembre 1960 : 2 comprimés 8022 par 24 heures.

— Le 5 octobre 1960 : arrêt du 8022. Poids 52 kgr. 500.

— Le 2 novembre 1960 : poids 52 kgr. 800.

— Le 1^{er} décembre 1960 : poids 54 kgr. 800.

En résumé : état général sensiblement amélioré. Malade euphorique. Appétit excellent. Radiologiquement : nette amélioration. Rétraction et détersion des images ulcéro-caséuses des deux côtés. Gain pondéral : 7 kgr. 500.

OBSERVATION N° 3

R. COU..., 28 ans.

Jeune femme malade depuis un an. Entrée dans le service le 13 mai 1960. Etat général déficient. Mauvais moral. Bacilloscopie positive.

— Le 16 août 1960 : poids 47 kgr. 700. 4 comprimés 8022 par 24 heures.

— Le 15 septembre 1960 : poids 49 kgr. 650. Tubage négatif à la première cure. Arrêt. Radiologiquement, très légère amélioration.

— Le 1^{er} octobre 1960 : deuxième cure de noréthandrolone, 2 comprimés par 24 heures.

— Le 16 novembre 1960 : poids 50 kgr. 600.

— Le 16 décembre 1960 : poids 50 kgr. 700.

En résumé : état général assez bon. Pas d'énervement. Gain pondéral 3 gr. Radiologiquement : découverte d'une petite caverne à la fin du deuxième traitement avec tubage positif. Les règles ont accusé un léger retard sur la date prévue.

OBSERVATION N° 4

COUL..., 58 ans.

Tuberculose ulcéro-caséreuse évoluant depuis 1954. Bacilloscopie positive. Pronostic extrêmement réservé chez un malade résistant à tous les antibiotiques et refusant la seule intervention salvatrice. Etat général médiocre.

— Le 22 août 1960, première cure de noréthandrolone. L'appétit réapparaît chez le malade soumis au 1314. A la fin de la première cure, gain pondéral de 1 kgr. 800.

Seconde cure. Le malade a eu une petite hémoptisie. Il est allé en permission. Cependant, le gain pondéral total est de 1 kgr. 300.

A l'arrêt du traitement, le malade perd appétit ; il supporte très difficilement le 1314. Au bout de cinq semaines, il revient à son poids initial. La reprise de la médication au 8022 est décidée.

OBSERVATION N° 5

R..., 50 ans.

Malade mesurant 1 m. 70 et pesant 51 kgr. 300. Tuberculeux chronique bilatéral évoluant depuis vingt ans.

Lors des deux cures successives de noréthandrolone, l'intéressé a repris un kilo. Son état général semble meilleur ; son comportement surtout se transforme. Il supporte le 1314, malgré la précarité de ses possibilités digestives et la fragilité de son foie. Radiologiquement, on constate une très légère amélioration. La bacilloscopie demeure toujours positive. Lors de l'arrêt du traitement, il y a eu une très légère chute de l'état général et, peu à peu, une perte complète de l'appétit. Au bout de trois semaines, l'obligation est faite de reprendre la médication au 8022, le malade ne supportant plus le 1314.

OBSERVATION N° 6

VAL..., 54 ans.

Lésions ulcéro-congestives et étendues des deux champs pulmonaires. Bacilloscopie positive. Pronostic radiologique sombre chez un malade traité pendant dix ans à domicile, résistant à tous les antibiotiques, n'ayant pu supporter un pneumopéritoine et chez qui la D. Cyclosérine aggrave une certaine tendance à la comitialité. Poids 54 kgr. 100. Taille 1 m. 78.

Après deux cures successives, soit en deux mois et demi, l'intéressé a repris cinq kilos. L'état général est très amélioré. Pourtant, on note à la radio une perte de substance au sommet droit.

Il faut signaler que le malade a remarquablement supporté le 1314. Trois semaines après l'arrêt du traitement au 8022, il est nécessaire de reprendre celui-ci, le malade ne pouvant plus tolérer le 1314.

Radiologiquement, on constate donc une aggravation chez un malade déjà gravement atteint, avec paradoxalement une amélioration apparente de l'état général comportant reprise pondérale et mieux-être.

OBSERVATION N° 7

J. MUR..., 39 ans.

Depuis 1951, nombreux épisodes tuberculeux. Hémoptisies. Extra-pleural en 1951. Thoracoplastie en 1954. Baisse de l'état général en 1959. Hospitalisation en avril 1960. Bacilloscopie positive. Poids 49 kilos.

Six semaines de traitement au 8022 ; gain de 800 gr. pendant la première cure, puis perte totale.

La malade supporte le 1314 et la Viocine. Application de la seconde cure : nouveau gain de poids suivi d'une nouvelle perte.

Nous n'avons pas noté de modifications radiologiques sensibles. Même situation pour l'état général, mais il convient d'observer que le poumon droit est presque totalement détruit et la cavité pleurale remplie d'une masse purulente.

OBSERVATION N° 8

L. CL..., 66 ans.

Atteinte de tuberculose depuis 1958. A subi une gastrectomie des 2/3 en 1953. Lésions ulcéro-nodulaires et aspect congestif au niveau du sommet gauche et du hile gauche.

En six semaines de traitement, la malade prend 3 kgr. 700. Son état général s'est grandement amélioré. Après l'arrêt du traitement, l'intéressée ne progresse plus en poids, mais elle conserve celui acquis.

OBSERVATION N° 9

G. LU..., 34 ans.

Ancienne malade traitée à plusieurs reprises pour tuberculose dans le service pendant la période 1954-1958. Sortie stabilisée en 1958.

En 1960, rechute. Caverne sous-claviculaire droite. Bonne régression de l'image cavitaire, mais hystérectomie pour utérus fibromateux en septembre 1960.

— Novembre 1960, médication au 8022 Reprise de 2 kgr. 100 en 27 jours. Appétit conservé malgré le traitement au 1314.

OBSERVATION N° 10

L. M..., 45 ans.

Première atteinte en 1958. En 1959, caverne sous-claviculaire gauche décelée. Bacilloscopie positive. Tuberculose ulcéro-nodulaire des deux apex. D'avril à novembre 1960, poids sans changement, puis en quinze jours perte de un kilo.

— Le 16 novembre 1960 : poids 58 kgr. 200 - 5 comprimés 8022.

— Le 13 décembre 1960 : poids 58 kgr. 900 - 3 comprimés 8022.

— Le 23 décembre 1960 : arrêt du traitement.

— Le 24 décembre 1960 : poids 59 kgr. 500.

Image radiologique sans grande modification. Etat général presque stationnaire malgré une reprise pondérale de 1 kgr. 300 chez un malade émotif, anxieux et facilement dépressif. La bacilloscopie demeure positive.

OBSERVATION N° 11

M. M..., 50 ans.

Malade depuis 1957, ayant subi une thoraco de neuf côtes en 1958. Etat général médiocre. Poids 49 kgr. 600. Taille 1 m. 62.

— Le 3 décembre 1960 : 4 comprimés de 8022 par 24 heures.

— Le 22 décembre 1960 : poids 51 kgr. 700.

— Le 14 janvier 1961 : poids 53 kgr. 200.

En résumé, état général très amélioré. Bacilloscopie négative. Amélioration radiologique. Reprise pondérale de 3 kgr. 600.

OBSERVATION N° 12

M.-L. L..., 31 ans.

Tuberculeux depuis 1947. A fait un certain nombre de rechutes. Plusieurs cavernes dans les deux champs pulmonaires. Nerveux. Psychisme anxieux.

Le malade contraint au repos reprend du poids (six kilos en trois mois), mais se plaint de ne plus pouvoir manger. Il désire de la noréthandrolone. Le médecin, jugeant inutile cette médication, lui donne un placebo (pilules de carbonate de chaux). L'intéressé maigrit et l'état général s'en ressent. Le médecin prescrit alors une cure de noréthandrolone. L'intéressé, au bout de deux jours, se sent remarquablement bien ; il est dynamique et gai. Mais cet entrain devient de l'excitation. Quelques jours après (huit jours), le malade, très énervé, ne peut plus dormir ; il arrête de lui-même la cure. Il a pris 800 grammes.

OBSERVATION N° 13

Mme R. J..., 80 ans.

Nombreux épisodes tuberculeux depuis 1944. Elle pèse 33 kilos pour une taille de 1 m. 65. Etat général précaire. Bacilloscopie négative. Le traitement prescrit le 26 septembre 1960 comporte :

- 2 comprimés de 1314 par 24 heures,
- 6 comprimés de Rimifon par 24 heures,
- 3 grammes de Didro par semaine,
- 1 ampoule de Coramine par 24 heures.

On lui donne, en plus, trois comprimés de noréthandrolone par 24 heures.

Dès le deuxième jour, on constate qu'il y a une intolérance totale. Au bout de trois jours (neuf comprimés), l'intéressée est couverte de cloques et se plaint de démangeaisons. La température s'élève le soir à 37°9 et le matin à 37°-37°1, alors que celle-ci est normalement et respectivement de 37°4 et 36°8. Enfin, la malade est très énervée.

Cette intolérance nous a mis dans l'obligation d'arrêter le traitement.

*
* *

B. *Tuberculeux anciens mais guéris.*

Ch. OLLAGNIER, L. OLIVIER, R. GABRIELLE et J. BIED ont administré la noréthandrolone à des tuberculeux guéris. Le tuberculeux guéri présente souvent, en effet, un amaigrissement persistant surtout chez les insuffisants respiratoires ayant subi une résection parenchymateuse étendue ou porteurs de séquelles pleurales.

Ces auteurs ont traité trente trois sujets pendant vingt jours. Ils ont eu vingt-sept succès avec des reprises pondérales supérieures à 1 kgr. 500.

Afin de confirmer ces résultats, nous avons administré le 8022 à quelques anciens tuberculeux dont la maigreur était stable.

OBSERVATION N° 14

Mlle CO..., 26 ans.

Ancienne tuberculeuse ayant subi de nombreuses interventions de chirurgie pulmonaire. Jamais cette jeune malade qui est également anxieuse et dont le psychisme est enfantin, n'avait pu reprendre du poids. Celle-ci a fait deux cures de noréthandrolone (la première de 25 jours à 30 mgr., la seconde de 20 mgr. pendant 25 jours). Elle reprend deux kilos. Cependant, on n'obtient pas la fermeture de la fistule pariétale subsistant depuis la dernière intervention chirurgicale.

OBSERVATION N° 15

M. AR..., 66 ans.

Est le type même de l'ancien tuberculeux presque cachectique, quoique n'ayant plus aucune lésion évolutive. Il reçoit 40 mgr. de noréthandrolone par 24 heures.

Il pèse 53 kgr. 100 pour une taille de 1 m. 75.

Le traitement ordonné le 17 décembre 1960 comporte trois comprimés du produit par 24 heures. Aucune autre médication, sauf le repos bien entendu, n'est prescrite.

L'état général s'améliore de façon spectaculaire. Le malade est gai, dynamique ; il mange bien.

Le 3 janvier, l'intéressé accuse un poids de 58 kgr.

Le 9 janvier, son gain pondéral s'est ralenti ; il pèse 58 kgr. 600. Le malade est complètement transformé.

OBSERVATION N° 16

M. TH..., 58 ans.

47 kgr. pour 1 m. 66. Malade ancien tuberculeux. Séquelles de bronchite et sclérose bilatérale.

Trois semaines : 3 comprimés 8022 par 24 heures. Reprise pondérale de 1 kgr. 500, suivie d'une perte égale à la suite d'une grippe.

OBSERVATION N° 17

M. A..., 65 ans.

52 kgr. Taille 1 m. 70. Malade ancien tuberculeux-emphysémateux.

4 comprimés 8022 pendant vingt jours. Reprise pondérale : 2 kgr., alors que l'intéressé n'a jamais pu jusqu'ici augmenter de poids.

2. Action de la Norethandrolone sur la croissance de l'enfant

OBSERVATION N° 18

Nous avons étudié l'action de la noréthandrolone, anabolisant protéique et osseux, chez une enfant de cinq ans, débile mentale, par conséquent très retardée et dont l'état général était déficient. Celle-ci faisait une primo-infection succédant à une coqueluche.

Nous avons prescrit, par addition à la médication normale d'une primo-infection, un premier traitement à la dose de 0,50 mgr. par kilo de poids pendant trente jours, puis un second de même durée à la dose de 0,25 mgr. par kilo de poids.

Nos observations ont porté :

- sur la croissance staturale et pondérale ;
- sur la maturation osseuse ;
- sur l'état général et le comportement.

a) Action sur la croissance staturale et pondérale.

Nous avons vérifié si la médication n'entraînait pas un déséquilibre staturo-pondéral. Le produit a été remarquablement bien supporté. L'enfant a grandi de deux centimètres en deux mois ; elle a grossi de 3 kgr 200. En outre, aucune modification sexuelle n'a été constatée.

b) Action sur la maturation osseuse.

Une radiographie des poignets de l'enfant a été faite, non seulement chaque mois, mais encore tous les mois pendant le trimestre qui a suivi la cessation du traitement. Nous n'avons constaté aucune anomalie de l'âge osseux, aucune soudure précoce des cartilages osseux (ce qui confirme les observations de Brown et BAYER).

c) Action sur l'état général et le comportement.

L'état général de la petite malade s'améliora sensiblement avec retour à l'appétit ; celle-ci parut s'éveiller, parla mieux, devint moins sauvage et plus gaie en quelque sorte.

Au point de vue pulmonaire, l'affection suivit à peu près son cours normal. Cependant, l'enfant ayant retrouvé un meilleur état général, on doit admettre que la noréthandrolone a contribué de façon non négligeable à la guérison de celle-ci.

En résumé : le résultat est extrêmement encourageant : l'action de la noréthandrolone a été bénéfique chez cette enfant qui a repris un meilleur état général, a grandi et grossi pendant les deux mois de traitement. Nous n'avons décelé aucun des ennuis rencontrés lors de l'administration de la testostérone ou de ses dérivés.

3. La Norethandrolone dans les maigres des cancéreux

OBSERVATION N° 19 - *Cancer mammaire*

Depuis longtemps on connaît les effets bénéfiques des esters de la testostérone dans le traitement du cancer du sein, surtout à un stade avancé, et pour prévenir les métastases osseuses.

Tout naturellement, la formule chimique de la noréthandrolone indiquait son emploi dans le cancer du sein comme anabolisant et antitumoral à pouvoir virilisant, réduit au minimum.

ESCHER, en 1955, l'utilise dans dix cas ; la réduction des nodules fut de courte durée, mais les résultats symptomatiques sur la douleur et l'anorexie furent excellents avec beaucoup moins de signes de virilisation qu'avec la méthyltestostérone.

Nous avons tenté d'utiliser la noréthandrolone chez une malade âgée de 42 ans, atteinte d'un cancer du sein. La patiente a reçu pendant quinze jours 50 mgr. du produit par jour. Celle-ci se plaignit alors de brûlures gastriques et de sensations de nausées, ce qui nous obligeât à l'abandon du traitement.

Nous n'avons observé aucun signe de virilisation. La noréthandrolone a été donnée du huitième au vingt-cinquième jour du cycle. Les règles sont apparues à la date prévue et furent normales.

L'intéressée a augmenté de 1 kgr. 500, malgré les séances de rayons X qui lui étaient régulièrement appliquées.

OBSERVATION N° 20 - *Cancer de l'œsophage*

La noréthandrolone aide à la reprise de l'état général chez les amaigris.

Nous avons voulu étudier son action chez un malade ancien cancéreux.

M.-E. P..., 60 ans. — Pas d'antécédents connus. Traité pour néo de l'œsophage. Opéré à Paris en octobre 1960. Perte de six kilos en deux mois.

Après trois semaines de traitement, le malade a repris 2 kgr. 700 et se sent très bien.

Une deuxième cure est prescrite. On constate une nouvelle amélioration. Le gain pondéral total est de 5 kgr. 600.

4. La Norethandrolone dans les maigreurs diverses

OBSERVATION N° 21 - *Misère physiologique*

Il s'agit de Mme Blanche R..., âgée de 60 ans. Admise dans le service dans un état d'extrême déficience, cachectique et en collapsus.

Atteinte d'œdèmes carentiels, elle avait une protidémie à 40 gr. ‰. Elle fut soumise à la nouvelle médication à raison de 30 mgr. par jour pendant cinquante jours. Elle reprit 6 kgr. 400 en sept semaines. Son état s'améliora très sensiblement ; l'intéressée est même devenue euphorique. Après arrêt du traitement, celle-ci continue à prendre du poids mais plus lentement (1 kgr. 500 en vingt jours).

Parallèlement, le bilan biologique est meilleur.

OBSERVATION N° 22 - *Cirrhose éthylique*

M. Angélo F..., âgé de 57 ans, cimentier, atteint de cirrhose éthylique avec foie débordant de deux travers de doigt ; légère ascite ; œdèmes malléolaires discrets et troubles de la diurèse.

L'administration de la noréthandrolone devait avoir pour objet de rétablir le taux des protides sanguins qui est abaissé chez un cirrhotique. Au bout de vingt jours de traitement, l'état du malade semble s'être amélioré. L'ascite est en régression. Les œdèmes ont disparu. La diurèse est normale et l'appétit revient. En même temps, le taux des protides augmente. Mais un mois après l'institution de la médication, un ictère se déclare et s'intensifie rapidement. L'intéressé alité perd appétit.

Quinze jours plus tard, l'ictère régresse, mais le malade est amaigri et son état général est mauvais.

Ce dernier quitte alors le service sur un coup de tête.

On apprendra par la suite qu'il devait décéder chez lui d'une hématomérose foudroyante.

Que conclure de ce résultat ? Il y eut une amélioration passagère. Mais en aucun cas, on ne peut incriminer la noréthandrolone de l'apparition de l'ictère. La médication n'a, d'ailleurs, pas été arrêtée pendant l'ictère.

Il s'agissait simplement d'une cirrhose trop évoluée pour qu'il soit possible d'escompter une régression ; inexorablement, elle a suivi son cours normal.

OBSERVATION N° 23 - *Maigreur constitutionnelle*

Mlle S.P..., âgée de 34 ans, taille 1 m. 50. Maigreur constitutionnelle. L'intéressée est atteinte de grande asthénie.

Elle accuse une récente perte de poids à la suite d'oreillons. Elle reçoit 30 mgr. de noréthandrolone à partir du 10 janvier. Elle pèse à ce moment 39 kilos. Dès le début de la cure, on constate une nette amélioration de l'état général. La malade est plus gaie et, par suite, plus dynamique ; elle retrouve appétit.

Le traitement est arrêté le 26 janvier ; elle pèse 41 kilos. Ses règles sont apparues à la date normale, sans hémorragie.

En conclusion : l'intéressée est maintenant en parfaite condition.

5. Action de la Norethandrolone dans les maigreurs dites « nerveuses » (Psychiatrie)

Nous avons administré la noréthandrolone à trois malades atteints de maigreur nerveuse : deux femmes et un homme. Ces trois malades étaient connus depuis un temps suffisant quant à leur courbe pondérale, leurs habitudes alimentaires et tous les antécédents importants à préciser dans l'étude qui nous intéresse.

Nous avons distribué la noréthandrolone en même temps que les médications psychiatriques, sans que les malades aient été informés que ce produit était susceptible d'améliorer leur appétit.

Le régime alimentaire n'a pas été modifié.

OBSERVATION N° 24

Fr. G..., 45 ans.

Atteinte de troubles mentaux délirants. Etat général très mauvais.

Maigreur importante : 39 kgr. 300 pour 1 m. 60 le 17 septembre 1960.

Traitée par les neuroleptiques à haute dose, puis par trois séances d'électro-chocs. Pas de modifications sensibles du poids.

Le 25 octobre 1960, elle pèse 40 kgr. 700. On lui donne 4 comprimés de noréthandrolone.

Le 10 novembre 1960, elle pèse 43 kilos.

Gain : 2 kgr. 300 en seize jours.

Pas de troubles notés.

OBSERVATION N° 25

Th. M..., 29 ans.

Syndrome dépressif symptomatique d'une schizophrénie avec état général de type cachectique.

Le 6 octobre 1960, elle pèse 35 kgr. 400.

On lui administre Trophysan, sérum glucosé. Son état général s'aggrave ; la dénutrition augmente avec vomissements. Le poids est de 34 kgr. le 28 octobre.

Le 3 novembre, trois comprimés 8022 par 24 heures. *En vingt-sept jours, gain pondéral de 3 kgr. 100.*

Pas de troubles notés.

OBSERVATION N° 26

L. R..., 59 ans.

Syndrome délirant chronique, sans éthyliisme. Malade gastrectomisé pour ulcus. Taille 1 m. 75.

Le 22 octobre 1960, il pèse 47 kgr.

Le 30 octobre 1960, on donne quatre comprimés par 24 heures.

Le malade prend 8 kgr. en trente jours.

6. Action de la Norethandrolone dans les maigreur des personnes âgées (Gériatrie)

Pour le Professeur Claude LAROCHE : la sénescence correspond à une involution de l'ensemble des tissus de l'organisme. Installé dans les glandes endocrines, un tel état de choses se traduit au niveau des récepteurs périphériques par une diminution des échanges métaboliques. *L'organisme sénile est un appareil qui fonctionne au ralenti.* Selon les prédispositions particulières à chacun, les déficiences fonctionnelles seront différentes. Ainsi, une hypotonie musculaire se transforme en véritable cachexie et se complique de gâtisme si les sphincters sont atteints. Le ralentissement d'idéation peut aboutir à la démence sénile, et s'il s'ajoute des troubles vasculaires au ramollissement cérébral, les modifications vasculaires se compliquent de sclérose ou d'athérome ; les bronchites saisonnières et insignifiantes se transforment en asthme, en emphysème ou sclérose pulmonaire, etc...

La prophylaxie et le traitement du vieillissement doivent viser à freiner le catabolisme en général et à le remplacer par l'anabolisme. Il doit, en plus, combattre le ralentissement général de l'organisme.

Nous avons utilisé la noréthandrolone chez des vieillards femmes. Son administration est, en effet, particulièrement indiquée chez les personnes âgées, en raison de son effet sur la trame osseuse (ostéoporose) et son action anabolisante générale (cachexie) et cicatrisante (escarres). Enfin, l'effet psychotonique doit retentir sur l'appétit et le psychisme.

A tous ces vieillards suivis dont l'âge variait entre 76 et 81 ans, nous avons administré *trois comprimés* de 10 mgr. de 8022 par 24 heures, soit 30 mgr. pendant soixante dix jours successifs, donc un total de 2.100 mgr.

Nous avons fait :

- une courbe urinaire,
- une urée urinaire par semaine,
- une mesure de tension artérielle par semaine,
- une pesée hebdomadaire.

Nous n'avons remarqué aucune modification sensible *du volume urinaire* quotidien.

Le taux de l'urée urinaire avant, pendant et après traitement, n'a pas subi de grosses modifications.

Les tensions faibles ont donné l'impression de s'améliorer.

Cependant, aucun de nos vieillards n'a accusé *un gain pondéral*.

Nous nous sommes interrogée pour savoir si l'organisme de si grands vieillards pouvait encore réagir à un traitement quelconque.

Nous avons constaté, ce qui est important, que toutes conservèrent ou même améliorèrent *leur appétit*.

Certaines de nos malades furent légèrement plus gaies et plus vivantes. Nous retrouvons là l'effet *psychotonique* de la noréthandrolone.

Nous signalerons que deux de ces malades dont on pouvait redouter une issue fatale au moment où le traitement a été institué, étaient encore en vie trois mois après le début du traitement.

Enfin, chez des malades paraplégiques, on a remarqué de façon spectaculaire *une régression des paralysies* dès la seconde semaine du traitement. Cette amélioration n'est jamais une guérison, mais elle mérite d'être signalée.

OBSERVATION N° 27

Mme J. FL..., 80 ans.

Grande cardiaque. Insuffisance globale. Souvent alitée. Cachectique. Poids : 32 kgr. 500.

Soixante-dix jours après traitement, les résultats sont les suivants :

Etat général légèrement amélioré. Pas de reprise de poids. Malade plus gaie, plus vivante. Cœur assez bon.

OBSERVATION N° 28

Mme VA..., 86 ans.

Grosse scoliose vertébrale. Ostéoporose généralisée. Pendant la cure, douleurs généralisées dues à la décalcification.

Paralysie apparue aux membres inférieurs, vingt jours après le début du traitement, mais douleurs peu à peu diminuées. Grabataire sondée pendant un mois.

Résultats : demeure grabataire, mais maintenant urine seule ; léger mieux alors qu'on pouvait s'attendre à une issue fatale.

OBSERVATION N° 29

Mme P. RE..., 81 ans.

Grande hémiplegique. Grabataire. Escarres fessières larges d'une paume de main. Raideurs et contractures généralisées.

Résultats : guérison des escarres en cinq semaines. Régression des paralysies les deux premières semaines du traitement. Mange bien. Vit encore.

OBSERVATION N° 30

Mme A. RO..., 80 ans.

Asthénie. Psychisme infantin. Pas d'appétit. Maigreur. Poids : 49 kgr.

— Cinquante jours de traitement.

L'intéressée est atteinte de ramollissement cérébral ; elle est constamment couchée. Les escarres persistent malgré le 8022. Le résultat est nul.

OBSERVATION N° 31

Mme L. PER..., 76 ans.

Asthénie générale depuis trois semaines. Vertiges. Grosse participation psychique.

Après cure : léger mieux. N'a pas augmenté de poids, mais plus gaie, plus dynamique.

OBSERVATION N° 32

Mme B. C..., 66 ans.

Grande hémiplegique. Grosses escarres fessières très étendues, nécrotiques qui guérissent presque totalement en quinze jours.

Régression des paralysies, la malade remue bras et jambes et porte la nourriture à la bouche, mais l'intéressée est énervée et agitée (cure de vingt jours à trois comprimés).

Résumé : régression des paralysies et réduction des escarres.

Conclusions du chapitre

Nous avons obtenu, pour la majorité des malades traités, les résultats suivants :

- une reprise remarquable de l'état général ;
- une sensation de bien-être, de dynamisme, d'entrain ;
- une réapparition de l'appétit là même où il avait disparu ;
- Enfin, et surtout, partout nous avons enregistré une reprise pondérale allant de un à neuf kilos.

EVOLUTION DU POIDS.

Un tableau ci-après donne, pour chacun des malades, sauf pour les six vieillards, l'évolution du poids ainsi que les doses de produits administrées.

L'ascension pondérale est notable dès la première semaine du traitement ; elle est remarquable dans la seconde. Ultérieu-

rement, si les gains de poids continuent, ceux-ci sont, en général, moins spectaculaires. L'accroissement pondéral obtenu semble à peu près stable après l'arrêt du traitement : quatre malades ont continué à prendre du poids, neuf ont marqué un léger arrêt pondéral ou même une légère perte. Cependant, l'ensemble du traitement a été bénéfique puisque partout l'on note un bilan positif.

Le sexe ne paraît pas avoir eu d'incidence sur l'efficacité du produit.

L'âge, par contre, constitue un facteur plus important. Les gains sont surtout nets avant quarante ans.

Pour six malades dont l'âge variait entre 15 et 40 ans, le gain a atteint jusqu'à neuf kilos ; pour sept malades compris entre 40 et 65 ans, le gain a été de deux à trois kilos. Au-delà de 65 ans (sept cas), sauf une exception, il n'y a pas eu gain de poids.

Ni les doses, ni la durée du traitement, ni la nature des affections présentées par les malades dans les différentes catégories, ne peuvent expliquer cette différence dans l'efficacité suivant l'âge.

Parfois, la reprise de poids fut si importante, que nous pensâmes à une rétention hydrique. Le gain pondéral persistant à l'arrêt du traitement infirma cette opinion.

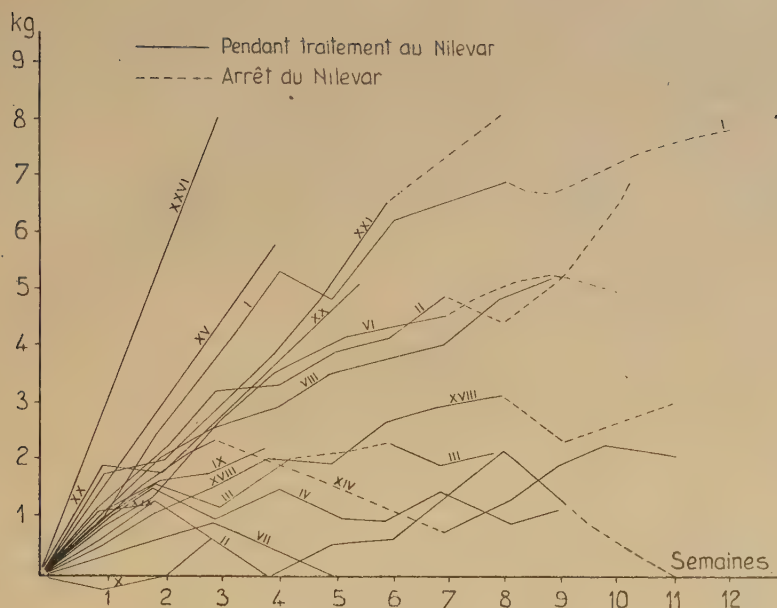
Dans un cas, il s'agissait d'un malade de 31 ans, atteint de tuberculose depuis quatorze ans, ayant subi une lobectomie quatre mois auparavant. Deux mois après cette intervention, il fit un ictère. Son poids était stable : 62 kgr. pour 1 m. 77. Après deux mois de traitement à la noréthandrolone, ce malade est totalement transformé. Il a repris 8 kgr. 900 pour 1770 mgr. de produit. Lors de l'arrêt du traitement, il a marqué un léger recul pondéral, mais bientôt il reprit à nouveau du poids.

Un autre malade, très atteint, chronique depuis de nombreuses années, a repris 5 kgr. 500 en sept semaines, avec 1.300 mgr. de produit, alors qu'il avait récupéré péniblement 1 kgr. 200 en un mois par la médication antituberculeuse, après son hospitalisation, avec un repos au lit de 24 heures sur 24 heures.

Tous les autres malades tuberculeux ont progressé en poids, ainsi qu'en témoigne le graphique en annexe.

- Tableau donnant les poids comparés et les doses du produit administrées -

		Taille	Poids initial	Poids terminal	Gain	Dose du produit			
						1ère cure	2ème cure	3ème cure	
1	L. LED.	1m77	62.400	71.300	8.900	105c	72c		En fait, il y a eu gain pondéral, puis retour au poids initial, après un arrêt de 5 semaines. Gain pondéral de 1 k., puis perte aussitôt arrêt du traitement.
2	H.P.	1m63	47.300	54.800	7.500	84c	46c		
3	R. COU.	1m60	47.700	50.700	3.000	88c	66c		
4	COUL.	1m60	47.700	47.700	"	132c	62c	repr.	
5	R.	1m70	51.300	51.000	"	88c	66 c	repr.	Gain de 800 G., puis perte aussitôt arrêt du traitement : masse purulente dans la cavité pleurale droite.
6	VAL.	1m78	54.100	59.100	5.000	88c	66c	repr.	
7	J.M.	1m55	49.000	49.000	"	72c	32c	repr.	
8	L. CL.	1m50	31.600	35.300	3.700	120c	36c		
9	G. LU.	1m65	50.100	52.200	2.100	108c			Malade énérvé - arrêt du traitement. Allergie.
10	L.M.	1m65	58.200	59.500	1.300	120c			
11	M.M.	1m62	49.600	53.200	3.600	72c			
12	L.I.	1m60	47.000	47.800	0.800	32c			
13	R.J.	1m60	33.000	"	"	9c	60c		Gain de 1 k.500, puis perte à la suite d'une grippe.
14	O.	1m75	36.850	38.850	2.000	81c			
15	ARL.	1m66	53.100	58.600	5.500	72c			
16	M. TH.	1m70	47.000	47.000	"	63c			
17	A.	1m12	52.000	54.000	2.000	80c			Cirrhose
18	M.F.	1m62	18.700	21.900	3.200	21c	10c		
19	AG.	1m65	52.000	53.500	1.500	75c			
20	E.P.	1m55	44.900	50.500	5.600	88c	48c		
21	B.R.	1m74	37.600	45.500	7.900	81c	66c		
22	A.F.	1m50	80.500	73.000	7.500	225c			
23	S.P.	1m60	39.000	41.000	2.000	51c			
24	E.G.	1m50	40.700	43.000	2.300	64c			
25	CH. M.	1m75	34.000	37.100	3.100	81c			
26	L.R.	1m75	47.000	55.000	8.000	120c			



EFFET PSYCHOTONIQUE.

A côté de l'action anabolisante du produit, nous devons souligner également une action psychotonique indiscutable.

Les malades asthéniques, las et complètement découragés, sont devenus rapidement euphoriques, confiants et presque dynamiques. Chez deux d'entre eux, nous avons même constaté un état d'énervement marqué.

Cette euphorie est éminemment souhaitable dans le traitement des amaigris qui présentent habituellement un état d'asthénie physique et psychique.

Il est à noter que trois de nos malades tuberculeux ont accusé après l'arrêt de la thérapeutique une nette baisse de forme ; celle-ci nous contraignit, au bout d'un mois, à prescrire une nouvelle cure.

TEMPÉRATURE, URINES ET TENSION ARTÉRIELLE.

La courbe de température s'élève systématiquement de deux à 3/10^e de degré chez tous les malades hommes ou fem-

mes recevant la médication, dès le second jour du traitement. La température redevient normale dès l'arrêt de la médication. A noter que cette élévation thermique est plus sensible au matin qu'au soir.

La courbe des urines ne nous a apporté aucune indication digne d'être mentionnée. Il n'y a pas eu de modifications.

La tension artérielle, quand elle fut modifiée, suivit l'amélioration de l'état général du malade.

BILANS RADIOLOGIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE.

Le résumé de ces bilans qui intéressent exclusivement les malades tuberculeux est donné ci-après :

a) *Bilan radiologique.*

Dans l'ensemble des cas, le bilan semble favorable. Il est certain que la noréthandrolone ne peut se substituer à la médication aux antibiotiques pour la guérison des cavernes, mais on peut dire que le produit concourt de façon non négligeable par une amélioration de l'état général à cette guérison.

Les seuls cas où une aggravation de l'image radiologique fût notée, étaient des cas pratiquement désespérés : grands malades chroniques, évoluant depuis de nombreuses années et résistant à tous les antibiotiques.

Nous avons comparé et examiné tous les mois les radiographies et tomographies de sujets soumis au traitement. Nous avons noté sur douze malades :

- 3 cas éminemment favorables. L'amélioration de l'état général a été parallèle à l'amélioration radiologique ;
- 3 cas favorables, reprise de poids ;
- 3 cas sans amélioration radiologique, mais avec état général amélioré (1314) ;
- 2 cas sans aucune amélioration ;
- 1 aggravation radiologique, mais reprise de poids de 5 kilos.

b) *Bilan bactériologique.*

Dans le même temps, nous avons suivi les résultats de l'analyse bactériologique.

Ces résultats sont en général comparables à ceux donnés par la radiographie :

- 3 malades négatifs pendant la première cure ;
- 4 malades négatifs pendant la seconde cure ;
- 3 malades dont la positivité est sensiblement diminuée ;
- 2 malades dont la positivité est demeurée sans changement ;
- 1 malade aggravé.

REMARQUE IMPORTANTE.

En ce qui concerne le malade tuberculeux, *une remarque importante* doit être faite au sujet de l'association des deux médications : Trécator et Noréthandrolone.

Le Trécator ou 1314 th, ou encore éthionamide, antibiotique mineur dit « de relai », utilisé en comprimés ou en suppositoires, présente l'inconvénient d'être difficilement supporté par le malade, bien que très actif contre le bacille tuberculeux. En effet, le malade se plaint de douleurs gastriques, de nausées, de diarrhée, le tout sanctionné par une perte totale de l'appétit. Et l'on se trouve devant le fait paradoxal d'une amélioration pulmonaire, alors que le malade continue à maigrir. Cet état d'intolérance peut être tel que l'on soit contraint d'arrêter le traitement chez un malade qui, de plus, peut avoir un foie fatigué par toutes les médications reçues.

Nous avons administré la noréthandrolone concurremment avec le Trécator à des malades entrant précisément dans cette catégorie. Nous avons pu constater que ces derniers *supportaient remarquablement bien le Trécator*.

Aucun des troubles couramment observés ne fut noté. En outre, les malades conservèrent leur appétit et reprirent du poids. Nous nous sommes même trouvée dans l'obligation de prescrire une nouvelle cure de noréthandrolone à trois des tuberculeux traités au Trécator.

Ceci nous fit envisager l'intérêt que nous pourrions tirer d'une telle remarque pour nos malades, en associant systématiquement la noréthandrolone au Trécator dans les traitements ultérieurs.

En résumé, la noréthandrolone nous apparaît comme un anabolisant remarquablement efficace qui mérite d'être largement utilisé, en particulier dans les maigreurs des tuberculeux, qu'il s'agisse :

- d'améliorer l'état général chez un malade en voie de stabilisation ;
- d'aider à une reprise du poids facilitant la guérison ;
- de refaire l'état général du malade, de manière à lui permettre de subir une intervention chirurgicale ;
- d'aider le malade à mieux supporter ses antibiotiques, en particulier le 1314 ;
- d'apporter à un tuberculeux guéri, mais demeurant amaigri, un meilleur état général.

Dans tous les cas, l'administration de la noréthandrolone ne peut être que bénéfique.

B) Action de la Norethandrolone sur la cicatrisation

Les tissus sont constamment le siège, au cours de la vie, de phénomènes de croissance et de régénération physiologique. Ce pouvoir intervient à plus forte raison pour compenser toute altération d'origine endogène ou exogène. Chez les sujets âgés, la cicatrisation des plaies est sensiblement plus lente que chez les sujets jeunes. Lors d'un vieillissement tissulaire, il peut y avoir une inertie de ce processus cicatriciel qu'il faut alors exciter car l'on se trouve en présence de plaies atones ou escarres.

La réparation tissulaire comprend deux étapes :

- une étape de régénération conjonctive ;
- une étape de régénération épithéliale.

L'action de la noréthandrolone sur la cicatrisation est indiquée dans les escarres de décubitus, d'autant qu'il s'agit de malades alités, souvent paraplégiques, présentant non seulement des troubles du métabolisme protidique, mais également du métabolisme calcique, très heureusement influencés, nous l'avons vu, grâce à la nouvelle médication.

*
**

Nous avons administré la noréthandrolone à quatre malades atteintes d'escarres de décubitus.

OBSERVATION N° 33

Mme R..., 80 ans.

Grande paraplégique, grabataire avec escarres fessières étendues au stade nécrotique. Dès institution de la médication à la dose de 30 mgr. par jour, on constate une amélioration nette des plaies, avec bourgeonnement rapide et cicatrisation en cinq semaines. Il est évident que cela n'exclut pas la médication locale mise en œuvre antérieurement et l'usage d'un matelas « alternating ». On doit noter parallèlement à cette amélioration générale presque spectaculaire dès la première semaine du traitement, une régression des paralysies qui demeurent stationnaires ultérieurement.

Au bout de deux mois, la malade est dans un état sans changement ; les escarres sont pratiquement nulles. L'intéressée est en vie alors qu'une issue fatale était à redouter dès le début du traitement.

En résumé : sensible amélioration des escarres et légère régression des paralysies chez une paraplégique de 80 ans.

OBSERVATION N° 34

Mme V..., 86 ans.

Atteinte d'une grosse scoliose vertébrale avec ostéoporose généralisée. On n'a pas noté chez cette malade d'amélioration spectaculaire de l'état osseux. Un début d'escarres fessières avec rougeur locale et cyanose a disparu très rapidement.

Là encore, le grand âge de l'intéressée ne permet pas d'escompter une guérison. Il semble que le traitement ait amené un léger bien-être à la malade

OBSERVATION N° 35

Grande paraplégique avec escarres fessières très étendues et nécrotiques. Après vingt jours de traitement à la dose quotidienne de 30 mgr. de Noréthandrolone, nous avons vu une guérison

presque totale des escarres sans autre médication par voie générale, avec légère régression des paralysies. Seuls sont demeurés les soins locaux.

En résumé : Régression légère des paralysies. Guérison des escarres.

OBSERVATION N° 36

Mme CH...; 80 ans.

Atteinte d'une fracture du fémur et ayant un début d'escarres fessières.

Après une semaine de traitement à la noréthandrolone, les escarres fessières diminuent ; quatre semaines après, celles-ci ont pratiquement disparu.

C) Action de la Norethandrolone sur les ostéoporoses et les fractures

La noréthandrolone est un puissant facteur d'anabolisme osseux. Elle stimule la synthèse des mucopolysaccharides qui participent à la fibrillogénèse du collagène. Elle agit donc :

— Directement sur la trame protéique du cartilage et de l'os ;

— Indirectement sur la fixation du calcium et sur le métabolisme phospho-calcique. Lors de fractures, elle favorise et stimule profondément la formation du cal osseux.

Dans les ostéoporoses, l'action de la noréthandrolone est particulièrement indiquée. Elle stimule la phosphatase alcaline ; elle diminue l'hypercalciurie et aide à la fixation du calcium sur la trame osseuse.

*
* *

Nous avons utilisé la noréthandrolone dans sept cas où il y avait des troubles de la calcification.

Les résultats autorisent à conclure que l'administration du 8022 favorise l'apparition du cal.

OBSERVATION N° 37

Mme VIC..., 66 ans.

Accidentée de la route. Très vilaine fracture polyfragmentaire et spiroïde de l'humérus droit. Après pose d'un Pouliquen non supporté, elle subit une ostéosynthèse avec cerclage des fragments. Au bout de six semaines, aucun cal n'était apparu. Nous lui avons donné 50 mgr. par jour de noréthandrolone pendant trois semaines, puis 20 mgr. pendant trois autres semaines. A l'issue de ce traitement, on constatait un cal bien sûr encore insuffisant. Trois semaines plus tard, la malade qui se sentait remarquablement bien, quittait le service en très bonne voie de guérison.

Conclusion : l'action de la noréthandrolone a été très favorable.

OBSERVATION N° 38

A. TH..., 23 ans.

Accidenté de la route. Polytraumatisé. Fractures : fémur gauche, tibia gauche, trois métatarses, enfoncement du cotyle dans le bassin.

Après réduction des fractures, les consolidations se firent remarquablement vite. De plus, l'intéressé reprit un très bon état général — d'où moral excellent — qu'accompagnait un appétit qu'il convient de signaler. L'impossibilité dans laquelle nous nous sommes trouvés de mobiliser ce malade à cause de ses multiples plâtres ne nous a pas permis de constater une augmentation de poids. Mais celle-ci est certaine.

Conclusion : action de la noréthandrolone remarquablement favorable.

OBSERVATION N° 39

L. PR..., 24 ans.

Jeune malade mentale ayant voulu se suicider en se jetant d'un second étage. Polyfractures : colonne vertébrale avec fracture et tassement de L5, jambe droite, avant-bras droit et poignet droit. La noréthandrolone est administrée à la dose de 40 mgr. par 24 heures. Cependant, malgré l'emploi de tranquillisants, un certain état d'excitation et d'énervement nous oblige à interrompre le traitement au bout de dix jours. La consolidation osseuse est en très bonne voie.

Conclusion : effet favorable quant à l'état général, mais malade enervée.

OBSERVATION N° 40

M.-P. HU..., 50 ans.

Accident de la voie publique. Fracture ouverte du 1/3 inférieur de la jambe gauche avec fragments multiples. Fracture du calcaneum. Fracture de l'omoplate. Décalcification des os du pied.

Le traitement à la noréthandrolone est institué et comprend cinq comprimés par 24 heures. Au bout d'un mois, on note une très nette amélioration de l'état général. On constate également et assez rapidement une bonne consolidation des multiples fractures. Cependant, la décalcification des os du tarse persiste malgré le traitement.

En conclusion : l'action de la noréthandrolone a influencé très heureusement le rétablissement de l'accidenté, d'une part, en lui donnant un meilleur état général, et, d'autre part, en stimulant la fixation du calcium, car les besoins étaient très importants.

OBSERVATION N° 41

M.-R. WOL..., 42 ans.

Fracture du fémur droit au 1/3 supérieur. Trois fragments dont les deux fragments supérieurs spiroïdes.

Traitement : quatre comprimés de noréthandrolone par 24 heures pendant vingt-six jours.

Un mois après l'accident, le malade quitte le service. Les fractures sont en très bonne voie de consolidation. Le cal s'est bien formé. L'état général est excellent. On ne note pas de décalcification.

Conclusion : L'action de la noréthandrolone a été bénéfique pour le malade.

OBSERVATION N° 42

Mme CH..., 80 ans.

Fracture du fémur au 1/3 moyen avec fragment intermédiaire à la suite d'une chute de sa propre hauteur survenue le 24 octobre 1960.

Réduction par traction, clou de Rocher et cerclage.

Le traitement à la noréthandrolone, institué le 28 novembre 1960, comprend trois comprimés par 24 heures.

Au bout de trente-trois jours, la malade est en excellente voie de guérison. La fracture se consolide. Le cal se fait. On ne note pas de décalcification.

A signaler que des escarres fessières apparues avant la médication, se cicatrisent de façon remarquable.

OBSERVATION N° 43

M.-R. W..., 24 ans et demi.

Jeune militaire ayant reçu, le 30 août 1960, une balle dans le pied gauche (fracture malléole interne, de l'apophyse externe, astragale et calcaneum). Plâtre puis ostéite.

La noréthandrolone est administrée à raison de cinq comprimés par 24 heures, pendant un mois à partir du 7 décembre 1960, alors que la plaie n'est plus infectée. Mais on se trouve en présence d'une ostéoporose généralisée des os du pied.

Avant traitement au 8022, nous avons fait une calcémie, une phosphorémie, une phosphatase alcaline et une calciurie.

Puis, chaque semaine a été effectué un dosage de calcium dans les urines

Enfin, à l'issue du traitement, nous avons procédé aux mêmes examens.

Les résultats de ces examens sont donnés ci-après :

	Calcémie	Phosphorémie	Calciurie 24 h.	Phosphatases alcalines
7.12.1960	5,8 mEq	43 mg ‰	275 mg	8 UB
15.12.1960			250 mg	
22.12.1960			150 mg	
28.12.1960			100 mg	
4. 1.1961			100 mg	
4. 1.1961	arrêt du 8022			
13. 1.1961	4,8 mEq	60 mg ‰		5,3 UB
27. 1.1961	5,2 mEq	50 mg ‰	180 mg	5,2 UB

Le malade demeure sous plâtre jusqu'au 21 janvier. Lors de l'ablation du plâtre, la cicatrisation de la plaie de la cheville est parfaite ; on note une légère mobilité de celle-ci. Cependant, la radiographie montre qu'il existe encore une décalcification intense

de tout le squelette du pied. L'état général du malade est excellent ; ce dernier a, sans aucun doute, repris du poids.

D'après nos dosages, on constate une nette diminution de la calciurie lors de l'administration de la noréthandrolone ; celle-ci augmente lorsque cesse le traitement.

Le taux du calcium sanguin est diminué.

Le taux du phosphore sanguin a augmenté.

Mais ces modifications furent transitoires.

La valeur de la phosphatase alcaline est diminuée.

On peut donc se demander si ce n'est pas le manque d'activité phosphatasique qui n'a pas permis, malgré une chute de la calciurie, une diminution de l'ostéoporose. Sans doute aurait-il été nécessaire de prescrire, pour conclure d'une façon précise, une nouvelle cure de noréthandrolone ?

II. — OBSERVATIONS BIOLOGIQUES

Ainsi qu'il a été dit plus haut, chez tous nos malades, la noréthandrolone a été donnée, lors du premier traitement, à une dose variant de 0,8 mgr. à 0,55 mgr. par kilo de poids, et lors des cures ultérieures à une dose réduite de moitié.

Nous avons voulu vérifier les modifications qu'apporte la noréthandrolone dans les différentes humeurs de l'organisme.

Pour ce faire, nous avons exploré :

— *L'action sur l'anabolisme protidique :*

Etude de la protidémie ;

Taux de l'urée sanguine et urinaire.

— *L'action sur le fonctionnement hépatique :*

Mesure de la cholestérolémie ;

Tests hépatiques ;

Taux de la bilirubinémie.

— *L'action sur le métabolisme phospho-calcique :*

Mesure de la calcémie ;

Mesure de la phosporémie ;
Mesure de la phosphatase alcaline ;
Mesure de la calciurie.

- *L'action sur le métabolisme des glucides.*
- *L'action sur la Kaliémie et sur la Natrémie.*
- *L'action sur le taux des globules rouges et des globules blancs.*
- *L'action sur la vitesse de sédimentation globulaire.*

1. Anabolisme protidique

A) Etude de la protidémie

Seule la méthode des bilans azotés — méthode utilisée sur l'animal par ASCHKENAZY — permettrait de conclure d'une façon certaine qu'il existe une fixation protidique. Malheureusement, il est difficile d'y recourir dans la pratique courante. Seul un hôpital ayant un service spécialisé en diététique est capable de mettre en œuvre cette méthode.

C'est pourquoi, dans nos essais, nous avons donné à nos malades *un régime alimentaire normal*. Puisqu'au préalable leur poids était stable, il nous a semblé que, dans l'ensemble, le régime alimentaire n'influencerait pas nos résultats biologiques.

Pour étudier l'anabolisme protidique, nous avons pratiqué des dosages de protides totaux. La méthode des courbes électrophorétiques nous a renseignée sur les variations du taux des sérines et des globulines.

La protéinémie totale est difficile à interpréter. Son augmentation peut, en effet, signifier qu'un catabolisme augmenté fait appel aux réserves ; par contre, une baisse éventuelle peut être due soit à une perte de ces mêmes protéines, soit à une mise en réserve de celles-ci.

Pourtant, nous citerons les résultats que nous avons recueillis sur dix-huit cas.

Nous ne tiendrons compte que des modifications globales supérieures à trois grammes, en considérant les limites d'erreurs possibles.

Sur les 18 cas étudiés, la situation se présente ainsi à la fin du premier traitement :

- Augmentation de la protéinémie totale supérieure à trois grammes par litre 9 cas
- Pas de modification 3 cas
- Diminution 4 cas

Quant aux deux autres cas, il n'y avait aucun bilan au départ. Cependant, on peut conclure qu'au moins pour l'un d'entre eux, il y a eu augmentation des protides, le second étant demeuré stationnaire.

Une augmentation importante des protides semble en rapport avec une amélioration de l'état général. De plus, l'augmentation la plus forte ne correspond pas obligatoirement au gain pondéral le plus élevé.

Après une seconde cure de noréthandrolone qui a compris dix malades sur les dix-huit traités, l'accroissement des protides totaux est en général assez marqué, ce qui renforce les résultats obtenus à la fin du premier traitement.

Sur les dix cas étudiés, nous avons constaté à l'issue du second traitement :

- Protéinémie totale supérieure à 10 gr. par litre 4 cas
- Protéinémie totale supérieure à 3 gr. par litre 5 cas
- Baisse du taux des protides 1 cas

Bien qu'il soit difficile de tirer des conclusions formelles et générales sur un nombre de cas limités, il semblerait qu'il y eût tendance à une *augmentation globale* de la protidémie chez les malades soumis à un traitement à la noréthandrolone.

Cet accroissement ne subsisterait pas très longtemps après l'arrêt du traitement. Les quelques résultats obtenus un mois après la cessation de la cure confirment notre opinion.

Les variations du *taux des sérines*, au-delà des limites d'erreurs, ont été les suivantes dans onze cas :

- 9 cas : stabilité ;

- 1 cas : augmentation du taux des sérines ;
- 1 cas : diminution de ce même taux.

Dans nos expérimentations, le taux des sérines était souvent sensiblement normal avant tout traitement. Donc on peut dire que la noréthandrolone ne semble pas devoir influencer un taux des sérines antérieurement normal.

Dans les cas où ce taux était abaissé, celui-ci n'a pas été sensiblement modifié par la médication. Dans l'étude faite, nous n'avons pas eu des taux élevés des sérines avant traitement. Nous ne pouvons donc pas conclure, comme BROUSSOLLE, ROSIER, HAOUR, DEMARS et OLIVIER à Lyon, à un effet correctif et spécifique de la noréthandrolone sur le taux des sérines.

Ces résultats ne sont pas en accord avec ceux obtenus par BLUM, VOLMER, BIOT, TASSIN et PAYRANT qui ont étudié l'action de l'androstanolone base.

En examinant *le taux des globulines*, nous avons constaté une augmentation importante en général de ce dernier.

Les onze cas traités se répartissent comme suit :

- 9 cas : taux en augmentation ;
- 1 cas : taux stable ;
- 1 cas : taux en diminution.

Dans tous les cas d'augmentation, cet accroissement s'ajoute au taux précédent parfois normal.

Donc, l'augmentation globale des protéines plasmatiques serait due à l'élévation du taux des globulines.

Comment, en tenant compte des erreurs consécutives aux dosages eux-mêmes, se répartissent les modifications parmi les globulines alpha 1, alpha 2, Béta et gamma dans les différents cas traités :

— après un premier traitement :

— augmentation des alpha ₁	0
— augmentation des alpha ₂	9 sur 11 cas
— augmentation des Beta	1 sur 11 cas
— augmentation des gamma gl	6 sur 11 cas

— après un second traitement :

— augmentation des alpha ₁	0
— augmentation des alpha ₂	4 sur 8 cas
— augmentation des Beta	4 sur 8 cas
— augmentation des gamma gl	4 sur 8 cas

On peut donc dire qu'après un premier traitement à la noréthandrolone, il y a une augmentation des alpha 2 et des gamma. Lors d'un second traitement, le taux des Béta s'élève à son tour.

Après arrêt de la médication, les divers taux tendent à se normaliser.

D'abord, quelle est la signification de ces différentes globulines ?

— *Les alpha 2 globulines* sont surtout constituées de glucoprotéines dont le taux s'élève dans les états inflammatoires.

— *Les gamma globulines* contiennent de nombreux anticorps synthétisés par le tissu réticulo-endothélial. Leur taux s'élève dans les états infectieux. Leur augmentation serait due à une stimulation de la corticosurrénale.

— *Les Béta globulines* correspondent aux lipoprotéines surtout et à quelques glucoprotéines. Le taux du cholestérol serait parallèlement augmenté chez les malades qui ont vu se modifier le pourcentage des Béta globulines. De nombreuses stimulines hypophysaires (folliculo-stimuline-lutéostimuline-thyréostimuline) ont une structure glucoprotéique et migrent avec les Béta globulines.

En outre, l'acide hyaluronique est normalement absent dans le sérum. On le retrouve dans les états inflammatoires ; il semble responsable de l'accélération de la vitesse de sédimentation. Il paraît migrer avec les albumines et les alpha globulines.

Que doit-on conclure de ces résultats ?

Il y a une *augmentation des globulines alpha 2 et gamma* et ultérieurement des Béta.

1° Peut-on envisager une réaction inflammatoire ? L'accélération de la vitesse de sédimentation et la légère élévation de la courbe thermique peuvent nous y faire songer. Pourtant, cette hypothèse ne peut être retenue car nous n'avons jamais trouvé dans la formule sanguine de leucocytose parallèle.

2° Peut-il exister une excitation des stimulines hypophysaires ? C'est une possibilité.

3° En même temps, la corticosurrénale pourrait-elle être influencée ? Elle-même pourrait agir sur le tissu réticulo-endothélial.

4° Il est possible que l'augmentation des globulines alpha 2 et gamma exprime la réaction du seul tissu réticulo-endothélial. Il y aurait présence d'acide hyaluronique dans le sérum, provoquant par là même l'accélération de la vitesse de sédimentation dès la seconde semaine du traitement. Or, l'acide hyaluronique est un constituant important du tissu conjonctif et lors d'un gain de poids, c'est d'abord le tissu conjonctif qui augmente. Ultérieurement, le tissu adipeux croît, ce qui explique que les Béta globulines, formées de lipoprotéines, voient leur chiffre s'élever à leur tour.

A la suite de notre étude, nous constatons que lors du traitement à la noréthandrolone; le rapport $\frac{\text{sérines}}{\text{globulines}}$ s'abaisse (le taux des sérines est stable et celui des globulines s'élève).

Cependant, nous devons insister sur le fait que ces modifications n'existent que pendant l'administration du 8022. Très rapidement, après arrêt de la médication, il y a un retour à la normale des différents taux envisagés.

Dans le tableau ci-après, résumant nos résultats, ces derniers sembleraient assez en accord avec SACHS et ses collaborateurs et avec BROUSSOLLE et ses collaborateurs.

Tableau résumant les observations

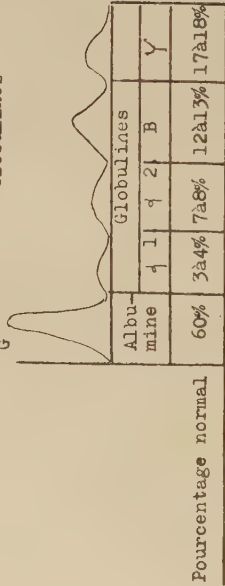
	Avant traitement	Après 1ère cure	Après 2ème cure	Un mois après l'arrêt du traitement
Obs. n°1 L.L. ...	P.T. = 74 gr P.T. = $72\text{gr} \frac{S}{G} \frac{42}{30} = 1,40$ %58-2-10-12-18	P.T. = 84 gr P.T. = $81\text{gr} \frac{S}{G} \frac{39}{42} = 0,92$ %48-3-13-12-24 Al Ga 2	P.T. = 88 gr %60-3-10-14-13 P.T. = $89\text{gr} \frac{S}{G} \frac{41}{48} = 0,85$ %46-2-15-13-24 Al Be Ga 2	P.T. = $76\text{gr} \frac{S}{G} \frac{52}{24} = 2,12$ %68-1-7-11-13 P.T. = $84\text{gr} \frac{S}{G} \frac{44}{40} = 1,12$ %53-3-11-13-20 Al Be Ga 2
Obs. n°2 H.P. ...	P.T. = 65gr P.T. = $66\text{gr} \frac{S}{G} \frac{30}{36} = 0,85$ %46-2-16-13-23 al Ga 2	P.T. = 81gr P.T. = $74\text{gr} \frac{S}{G} \frac{26}{48} = 0,53$ %35-5-24-13-23 Al Ga 2	P.T. = 76 gr P.T. = $75\text{gr} \frac{S}{G} \frac{21}{43} = 0,72$ %42-3-20-13-22	P.T. = 81 gr
Obs. n°3 K. COU...	P.T. = 73gr P.T. = $69\text{gr} \frac{S}{G} \frac{43}{26} = 1,23$ %62-2-9-10-17	P.T. = 73gr P.T. = $82\text{gr} \frac{S}{G} \frac{42}{40} = 1,08$ %52-4-17-14-13 Al Be Ga 2	P.T. = 85 gr P.T. = $75\text{gr} \frac{S}{G} \frac{36}{39} = 0,92$ %48-4-17-13-18 Al Be Ga 2	
Obs. n°4 COUL ...	P.T. = 78gr P.T. = $78\text{gr} \frac{S}{G} \frac{48}{30} = 1,63$ %62-2-7-9-20	P.T. = 75gr P.T. = $75\text{gr} \frac{S}{G} \frac{37,5}{37,5} = 1$ %50-3-10-13-24 Al Be Ga 2		
Obs. n°5 R.				
Obs. n°6 VAL. ...				
Obs. n°7 J.M. ...				

	Avant traitement	Après 1ère cure	Après 2ème cure	Un mois après l'arrêt du traitement
Obs. n°8 L. CL...	P.T. = 75gr	P.T. = 79,9gr		
Obs. n°9 G. LU...	P.T. = 68gr			
Obs. n°10 L.M. ...	P.T. = 83gr			
Obs. n°11 MO.	P.T. = 77gr	P.T. = 90gr		
Obs. n°14 CO.	$\begin{array}{l} \text{P.T.} = 68\text{gr} \frac{\text{S } 34.15}{\text{G } 33.85} - 1 \\ \%50,2-3,9-6,7-12-27,2 \\ \text{Ga} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{P.T.} = 70\text{gr} \frac{\text{S } 37}{\text{G } 35} = 1,03 \\ \%54-3-7-15-21 \\ \text{Al Be Ga} \\ 2 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{P.T.} = 72\text{gr} \frac{\text{S } 43}{\text{G } 29} = 1,5 \\ \%60-2-7-11-20 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{P.T.} = 76\text{gr} \frac{\text{S } 40}{\text{G } 36} = 1,08 \\ \%52-2-11-15-20 \\ \text{Al Be Ga} \\ 2 \end{array}$
Obs. n°15 AR.		P.T. = 67gr		
Obs. n°20 E.P. ...	P.T. = 63gr	P.T. = 66gr	P.T. = 67gr	
Obs. n°21 E.R. ...	$\begin{array}{l} \text{P.T.} = 70\text{gr} \frac{\text{S } 33.95}{\text{G } 36.05} = 0,94 \\ \%45,5-2,3-9,7-17,5-22 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{P.T.} = 82\text{gr} \frac{\text{S } 42}{\text{G } 40} = 1,08 \\ \%51-3-17-13-16 \\ \text{Al Ga} \\ 2 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{P.T.} = 75\text{gr} \frac{\text{S } 36}{\text{G } 39} = 0,92 \\ \%58-2-8-17-15 \\ \text{Be Ga} \end{array}$	

	Avant traitement	Après 1ère cure	Après 2ème cure	Un mois après l'arrêt du traitement
Obs.n°22	P.T. = $66\text{gr} \frac{\text{S } 27.08}{\text{G } 38.92} = 0,69$	P.T. = $73\text{gr} \frac{\text{S } 28}{\text{G } 45} = 0,64$		
A.P. ...	%41-4,3-5,1-9-40,6	%39-3-12-4-42 Al Ga 2		
Obs.n°24		P.T. = 79gr %41,3-6,5-16,4-16,6-19,2 Al Be Ga 2		
F.G. ...				
Obs.n°25	P.T. = 75,9 gr	P.T. = 72,5 gr		
M. TH. .	%55,6-5,8-7,8-13,7-17,1 Al Be Ga 2	%51-6,2-9,2-10,9-22,7 Al Be Ga 2		
Obs.n°26	P.T. = 79,2 gr	P.T. = 82,7 gr		
L.R. ...	%44,5-6,6-16,6-14,5-17,8 Al Be Ga 2	%48,5-6,9-16,4-12,4-15,8 Al Be Ga 2		

P.T. = Protides totaux pour 1000cc plasma

$\frac{\text{S}}{\text{G}}$ = Rapport Séries
Globulines



Electrophorèse du plasma

B) Urée

a) Urée sanguine.

	Avant traitement	4 semaines	7 semaines	Un mois après traitement
Obs. n° 1 - L.L.	0.28	0.23		0.29
Obs. n° 2 - H.P.	0.42	0.26	0.54	0.39
Obs. n° 3 - R. COU. .	0.36	0.33	0.25	
Obs. n° 4 - COUL. ...	0.37	0.31	0.31	
Obs. n° 5 - R.			0.28	
Obs. n° 6 - VAL.			0.34	
Obs. n° 7 - J.M.	0.23	0.26		
Obs. n° 8 - L. CL. ..	0.43	0.49		
Obs. n° 10 - L.M.	0.41	0.31		
Obs. n° 11 - MO.	0.31	0.33		
Obs. n° 14 - CO.	0.38	0.27	0.27	
Obs. n° 15 - AR.	0.45	0.31		
Obs. n° 16 - M. TH....	0.43			
Obs. n° 19 - AG.	0.32			
Obs. n° 20 - E.P.	0.25	0.21		
Obs. n° 21 - E.R.	0.33	0.35	0.40	
Obs. n° 22 - A.F.	0.33	0.40		
Obs. n° 32 - COUD. ...	0.46	0.66		
Obs. n° 37 - VIC.	0.37			

Compte-tenu des limites d'imprécision habituelle des dosages de l'urée, nous n'avons pas noté de modifications sensibles du taux de l'urée sanguine.

b) *Urée urinaire (par 24 heures)*

	1ère semaine	2ème semaine	3ème semaine	4ème semaine	5ème semaine	Après arrêt du traitement
Obs.n° 7 - J.M.	13,5 gr	7,5 gr	22,7 gr			
Obs.n°10 - L.M.	11 gr	11,5 gr	19,3 gr	19 gr	13,5 gr	14,43 gr
Obs.n°11 - MO.	17,5 gr			14 gr		
Obs.n°20 - E.P.		8,8 gr	7 gr	7,6 gr	8,13gr	
Obs.n°21 - RE.	13,5 gr					
Obs.n°22 - A.F.	13,5 gr	13 gr				
Obs.n°27 - FL.	13 gr	6,5 gr	12 gr	9 gr	9 gr	
Obs.n°28 - VAL.	7 gr	7,5 gr	12 gr	12 gr	12,5 gr	
Obs.n°30 - A.R.	4 gr	3 gr	3,7 gr	6 gr		
Obs.n°31 - PER.	8 gr	5 gr	8 gr	7,5 gr	5 gr	

Ces chiffres permettent de dire qu'il n'y a pas eu de modifications sensibles de l'urée urinaire.

2. Etude sur la fonction hépatique

Les traitements institués n'ont pas dépassé deux mois. Nous avons fait un bilan hépatique avant le traitement, un second à la fin de la première cure, un troisième à la fin de la seconde cure et un quatrième et dernier bilan un mois après l'arrêt du traitement.

Nos constatations sont résumées ci-après :

— *Le taux du cholestérol sanguin* ne s'est pas sensiblement modifié ; celui-ci a augmenté en suivant l'amélioration de l'état général dans les quelques cas où il était primitivement abaissé. Dans ces quelques cas, il a été suivi d'une augmentation des Béta globulines.

— *Les tests de floculation* n'ont pas été perturbés comme certains auteurs l'ont signalé. Bien mieux, chez certains malades qui, au départ, avaient des tests légèrement perturbés, nous avons constaté une amélioration.

— *Le taux de bilirubine* n'a pas été augmenté ; au contraire, il s'est parfois amélioré. Nous devons signaler que chez un malade relevant d'ictère, dont le taux de bilirubine était encore élevé et les tests légèrement perturbés, l'amélioration biologique qui s'est manifestée avec netteté a été parallèle à l'amélioration de l'état général.

Chez un seul malade, cirrhotique, au stade terminal, les tests se sont aggravés et le taux de bilirubine a augmenté. Cependant, il n'apparaît point que l'action de la noréthandrolone soit à mettre en cause dans ce cas.

Nous n'avons pas pu vérifier les valeurs de la B.S.P. (Bromo-sulfone-phthaléine) et leurs éventuelles variations.

Enfin, nous n'avons remarqué aucune hépatomégalie.

TESTS SUR LA FONCTION HEPATIQUE

	Obs. n°1 L.L.	Obs. n°2 H.P.	Obs. n°3 R. COU..	Obs. n°4 COUL.	Obs. n°5 R.	Obs. n°6 VAL.	Obs. n°7 J.M.	Obs. n°8 L.CL.	Obs. n°9 G. LU
(Cholestérol Thymol Hanger Cadmium Gros Bilirubinémie) avant traitement	2,37 gr UV + 1,80 cm3 16 mg	2,20 gr 39 UV ++ 1,20 cm3 5 mg	2,92 gr 31 UV +++ 0 2,10 cm3 6 mg	1,82 gr 2 UV 0 2 cm3 10 mg	2,08 gr 10 UV 0 +++ 1,20 cm3 2 mg	2,20 gr 17 UV 0 ++ 1,80 cm3 traces	2,08 gr 23 UV 0 ++ 1,55 cm3 5 mg	2,14 gr 7 UV 0 ++ 1 cm3 traces	2,20 gr 14 UV 0 + 1,65 cm3 19 mg
(Cholestérol Thymol Hanger Cadmium Gros Bilirubinémie) Après 3 ou 4 semaines	3gr 6UV 2,88gr 7UV 0 0 2cm3 2mg	1,88gr 15 UV 5 mg	14 UV 4 mg	1,92 gr 1 UV 0 2 cm3 traces	1,92 gr 3 UV 0 +++ 1,30 cm3 traces	1,60 gr 4 UV 0 0 1,75 cm3 6 mg	2,32 gr 14 UV 0 + 1,55 cm3 6 mg	1,75 gr 10 UV 0 ++ 1,20cm3 7 mg	
(Cholestérol Thymol Hanger Cadmium Gros Bilirubinémie) Après 7 ou 10 semaines	2,68 gr 4 UV 0 0 2,20 cm3 11 mg	2,32 gr 8 UV 0 ++ 1,20 cm3 4 mg	1,90 gr 26 UV 0 + 1,90 cm3 7 mg	2,04 gr 3 UV 0 0 1,65 cm3 5 mg	2,28 gr 4 UV 0 +++ 1,15 cm3 3 mg	1,92 gr 9 UV 0 + 1,45 cm3 3 mg			
(Cholestérol Thymol Hanger Cadmium Gros Bilirubinémie) Après arrêt de traitement Un mois	2,44 gr 10 UV 0 0 2,20 cm3 10 mg	2,10 gr 2 UV 0 + 1,60 cm3 5 mg	1,70 gr 10 UV 0 ++ 1,50 cm3 3 mg	1,96 gr 2 UV 0 0 3,190 cm3 5 mg					

	Obs. n° 11	Obs. n° 14	Obs. n° 15	Obs. n° 18	Obs. n° 20	Obs. n° 22	Obs. n° 24	Obs. n° 25	Obs. n° 26
	MO.	CO.	AR.	L.M.	E.P.	A.F.	F.G.	M. TH.	L.R.
(Cholestérol ... (Thymol (Hanger (Cadmium (Gros (Bilirubinémie.	3,20 gr 5 UV 0 0 1,80 cm ³ 7 mg	1,60 gr 12 UV 0 ++ 1,40 cm ³ 4 mg	2,12 gr 5 UV ++ + 1,35 cm ³ 15 mg	2,04 gr 7 UV 0 0 2,05 cm ³ 3 mg	1,48 gr 5 UV ++++ 0 1,20 cm ³ 7 mg	1,16 gr 19 UV +++ ++ 1 cm ³ 16 mg	3,10 gr 21 UV ±	2,35 gr 16 UV +	2,14 gr 2 UV 0
(Cholestérol ... (Thymol (Hanger (Cadmium (Gros (Bilirubinémie.	3,02 gr 10 UV + + 1,70 cm ³ 2 mg	1,82 gr 6 UV + + 1,20 cm ³ 2 mg	2,80 gr 6 UV 0 + 1,60 cm ³ 7 mg	2,36 gr 2 UV 0 + 1,50 cm ³ 6 mg	1,72 gr 2 UV 0 + 1,80 gr 9 UV ± 1,70 cm ³ 9 mg	1,48 gr 15 UV ++++ ++ 0,85 cm ³ 125 mg	2,03 gr 6 UV 0	1,71 gr 6 UV +	1,50 gr 2 UV 0
(Cholestérol ... (Thymol (Hanger (Cadmium (Gros (Bilirubinémie.	1,84 gr 3 UV 0 + 1,30 cm ³ 17 mg	1,84 gr 3 UV 0 + 1,30 cm ³ 17 mg	1,60 cm ³ 7 mg	1,50 cm ³ 6 mg	1,80 gr 9 UV ± 1,70 cm ³ 9 mg	0,85 cm ³ 125 mg	(BD 0 (BI 15mg	(BD 0 (BI 14mg	(BD 0 (BI 11mg
(Cholestérol ... (Thymol (Hanger (Cadmium (Gros (Bilirubinémie.	1,84 gr 3 UV 0 + 1,30 cm ³ 17 mg	1,84 gr 3 UV 0 + 1,30 cm ³ 17 mg	1,60 cm ³ 7 mg	1,50 cm ³ 6 mg	1,80 gr 9 UV ± 1,70 cm ³ 9 mg	0,85 cm ³ 125 mg	(BD 0 (BI 15mg	(BD 0 (BI 14mg	(BD 0 (BI 11mg

3. Action sur le métabolisme phosphocalcique

a) Phosphore minéral

WHEDON et SHORR qui étudient le métabolisme des électrolytes chez des malades atteints de poliomyélite, notent un léger abaissement du taux de la phosphorémie lorsque le traitement est assuré par la testostérone seule ou associée à l'œstradiol.

Comme BROUSSOLLE, nous constatons, lors de l'arrêt du traitement, une légère augmentation du phosphore minéral sanguin. Cette augmentation semble disparaître rapidement dès que cesse le traitement.

b) Phosphatases alcalines

L'étude a porté sur onze malades.

On observe :

Augmentation	9 cas
Stabilité	1 cas
Diminution	1 cas

Les résultats sont nets : l'activité de la phosphatase alcaline est augmentée. Nous n'avons aucune raison d'interpréter ces résultats comme témoignant d'une atteinte de la cellule hépatique imputable à la toxicité de la noréthandrolone (pas de modifications parallèles des tests hépatiques).

Au contraire, la noréthandrolone élève le taux des enzymes intervenant dans la reconstruction osseuse. C'est donc un élément en faveur de l'activité du médicament dans l'ostéoporose et la réparation des fractures.

c) Action sur la calcémie

Nous avons étudié la calcémie chez quelques malades.

Les taux de la calcémie initiale étaient sensiblement normaux. Il n'y a pratiquement aucune incidence du traitement sur la calcémie, sauf dans un cas où il y a eu chute d'un milli-équivalent.

Une calcémie stable, associée à une phosphatase alcaline qui s'élève, nous permettent de croire à une fixation du calcium (d'où l'intérêt d'utiliser la noréthandrolone dans les ostéoporoses et les fractures).

Tableau résumant les observations

	Avant traitement			3 à 4 semaines			8 semaines			Un mois après cessation du traitement		
	Ph.ases (1)	Ca	P ‰	Ph.ases (1)	Ca	P ‰	Ph.ases (1)	Ca	P ‰	Ph.ases (1)	Ca	P ‰
Obs. n° 1 - L.I....	8 U			9 U			8,4 U			6 U		
Obs. n° 2 - H.P. ..				4,5 U	5 mEq		7,8 U	5,1 mEq		5,5 U		
Obs. n° 3 - R. COU.				4,2 U	5,3 mEq		7 U	5,1 mEq		4,1 U	4,1 mEq	
Obs. n° 5 - R.	7,9 U			12,4 U			6,4 U					
Obs. n° 6 - VAL. ..	3,2 U			5,2 U			2,5 U					
Obs. n° 14 - CO.	6 U			6,3 U			7,9 U					
Obs. n° 8 - L. CL..		4,6 mEq			5,5 mEq							
Obs. n° 32 - COUD. .	2,2 U			2,2 U	4,5 mEq							
Obs. n° 37 - VIC. ...	2,3 U	5,2 mEq		8,6 U	4,95 mEq							
Obs. n° 38 - A. TH..	3,2 U	5 mEq		5,2 U	5,2 mEq							
Obs. n° 39 - L.P....	6,9 U	4,3 mEq										
Obs. n° 40 - HU.	4,2 U			6,5 U	5,1 mEq	40 mg						
Obs. n° 43 - WI.	8 U	5,8 mEq	43 mg	5,3 U	4,8 mEq	60 mg				5,2 U	5,8 mEq	50 mg

(1) - En unités Bodansky.

4. Métabolisme des glucides

Chaque fois que l'accroissement pondéral a été important (de quatre à neuf kilos), nous avons vérifié le taux de la glycémie et pratiqué une glycosurie.

Cette vérification avait pour but de nous assurer qu'un diabète ne s'installait pas chez nos malades traités, fait que l'on a déjà constaté chez des tuberculeux dont la reprise pondérale est importante dans un laps de temps limité.

Jamais nous n'avons connu une glycémie perturbée. Jamais nous n'avons eu de glycosurie positive.

5. Action sur la kaliémie et sur la natrémie

Le taux du sodium et du potassium sanguins a été mesuré avant et après chaque cure de noréthandrolone chez quelques malades.

Nous noterons que tous les dosages ont été faits au photocolorimètre à flamme Jouan, par la même personne et dans les mêmes conditions, ceci afin d'obtenir des résultats tout à fait comparables.

— *Le taux de la natrémie* ne s'est pas modifié de façon considérable et caractéristique. Dans un cas, nous avons constaté une augmentation de 8 milli-équivalents par litre sur un taux primitivement bas. En aucun cas, même lorsque le gain pondéral a été important, nous n'avons noté de rétention de sodium qui aurait pu elle-même favoriser une rétention hydrique.

Ceci semble d'ailleurs en accord avec les résultats des auteurs étrangers et de BROUSSOLLE et collaborateurs à Lyon.

— *Le taux de la kaliémie* a été suivi. Il semblerait qu'il y eût une rétention-légère du potassium au bout de huit semaines de traitement. Les taux les plus bas sont les plus augmentés. Les chiffres initialement élevés demeurent inchangés.

Cette rétention serait bénéfique dans le traitement par les corticoïdes.

Ces résultats seraient en accord avec ceux de BROUSSOLLE et collaborateurs. Par contre, DRILL et SAUNDERS et SPENCER et collaborateurs ne pensent pas à une rétention potassique.

De leur côté, WHEDON et SHORR notent, :

- que les électrolytes sanguins ne sont pas modifiés ;
- que le taux des chlorures (Cl^-) et celui du potassium (K^+) sont légèrement diminués ;
- qu'il existe une légère rétention aqueuse.

TABLEAU DES MODIFICATIONS DU TAUX
DE LA KALIEMIE ET DE LA NATREMIE (mEq)

	1er Bilan		2ème Bilan		3ème Bilan	
	Nat.	Kal.	Nat.	Kal.	Nat.	Kal.
<u>Observation n° 1</u>						
LED.	145	3,4	150	3,7	146	5,3
<u>Observation n° 8</u>						
CL.	150	5,6	135	6		
<u>Observation n° 14</u>						
CO.	140	4,3	148	4,8	148	5,2
<u>Observation n° 32</u>						
COU.	142	4,9	140	4,9		

6. Contrôles hématologiques

Nous avons systématiquement fait un examen hématologique avant et après chaque traitement (seize cas étudiés).

— Lorsque le chiffre initial des globules rouges était normal, nous n'avons pas noté d'augmentation sensible après la cessation du traitement à la noréthandrolone, même s'il y avait eu gain pondéral.

— Lorsque le chiffre initial de globules rouges était abaissé, celui-ci s'est élevé avec l'amélioration de l'état général.

— Nous n'avons pas eu l'occasion de traiter d'anémie hypochrome ni d'anémie hyperchrome.

Le taux des globules blancs n'a pas été sensiblement augmenté.

La formule leucocytaire ne subirait que peu de modifications. Il n'y a pas également d'inversion de formule, pas de monocytose, pas d'éosinophilie.

A noter cependant qu'avant tout traitement, il n'y avait pas de véritables perturbations sanguines.

Tableau des contrôles hématologiques

	Avant traitement	4 semaines	8 semaines	1 mois après arrêt du traitement
Obs. n°1	B. 6.700 R. 4.800.000 T.H. 93 % V.G. 0,96	B. 9.800 R. 4.700.000 T.H. 100 % V.G. 1,06	B. 5.200 R. 4.400.000 T.H. 92 % V.G. 1,04	B. 6.100 R. 5.000.000 T.H. 100 % V.G. 1
L.L.	N = 60% E = 2% M = 7% L = 31%	N = 74% E = 0% M = 6% L = 16%	N = 49% E = 1% M = 4% L = 38%	N = 45% E = 1% M = 8% L = 36%
Obs. n°2	B. 9.700 R. 4.500.000 T.H. 87 % V.G. 0,97	B. 7.800 R. 4.500.000 T.H. 86 % V.G. 0,95	B. 6.500 R. 4.800.000 T.H. 88 % V.G. 0,92	B. 5.800 R. 5.000.000 T.H. 95 % V.G. 0,95
H.P. ...	N = 70% E = 1% M = 5% L = 18%	N = 72% E = 1% M = 2% L = 18%	N = 70% E = 1% M = 2% L = 19%	N = 66% E = 0% M = 5% L = 25%
Obs. n°3	B. 7.000 R. 4.400.000 T.H. 88 % V.G. 1	B. 5.000 R. 4.000.000 T.H. 76 % V.G. 0,95	B. 7.300 R. 4.500.000 T.H. 84 % V.G. 0,93	
R. COU..	N = 58% E = 1% M = 7% L = 33%	N = 61% E = 1% M = 11,5% L = 25%	N = 57% E = 0% M = 7% L = 35%	
Obs. n°4	B. 8.700 R. 4.100.000 T.H. 84 % V.G. 1,02	B. 12.000 R. 3.800.000 T.H. 75 % V.G. 1	B. 7.300 R. 3.800.000 T.H. 71 % V.G. 0,93	B. 8.100 R. 4.600.000 T.H. 78 % V.G. 0,85
COUL....	N = 71% E = 1% M = 2% L = 15%	N = 78% E = 1% M = 8,5% L = 12,5%	N = 78 % E = 0,5 % M = 7,5% L = 13%	N = 78% E = 1% M = 9% L = 12%
Obs. n°5	B. 8.200 R. 4.300.000 T.H. 85 % V.G. 1	B. 13.500 R. 4.800.000 T.H. 89 % V.G. 0,93	B. 8.300 R. 5.000.000 T.H. 93 % V.G. 0,93	
R.	N = 55% E = 1% M = 3,5% L = 29%	N = 70,5% E = 1% M = 10,5% L = 15,5%	N = 65% E = 2% M = 5% L = 27%	
Obs. n°6	B. 10.300 R. 4.600.000 T.H. 90 % V.G. 0,98	B. 11.700 R. 4.500.000 T.H. 87 % V.G. 0,97	B. 11.200 R. 4.600.000 T.H. 89% V.G. 0,97	B. 11.200 R. 4.600.000 T.H. 89% V.G. 0,97
VAL. ...	N = 80% E = 2% M = 6% L = 12%	N = 77% E = 0% M = 3% L = 15%	N = 75% E = 1% M = 9% L = 15%	

Obs.n° 7	B. 4.700 N = 58 % R. 4.800.000 B = 1% J.M. ... T.H. 88 % E = 2% V.G. 0,92 M = 8% L = 31%	B. 6.700 N = 62 % R. 4.800.000 B = 1 % T.H. 93 % E = 1 % V.G. 0,97 M = 11 % L = 25%	
Obs.n° 8	B. 10.700 N = 76% R. 3.700.000 E = 1% L. CL... T.H. 67 % M = 7% V.G. 0,90 L = 16%	B. 9.000 N = 65 % R. 4.400.000 B = 1 % T.H. 85 % E = 8 % V.G. 0,95 M = 9 % L = 17 %	
Obs.n° 9	B. 4.500 N = 51% R. 3.900.000 E = 2,5% G. LU... T.H. 77 % M = 8 % V.G. 1 L = 38,5%		
Obs.n°10	B. 5.700 N = 60% R. 4.900.000 B = 0,5% L.M. ... T.H. 82 % E = 3% V.G. 0,84 M = 10,5% L = 26 %	B. 8.000 N = 56 % R. 4.900.000 B = 1 % T.H. 82 % E = 3 % V.G. 0,84 M = 8 % L = 32 %	
Obs.n°11	B. 10.000 N = 63% R. 4.200.000 E = 2% MO. T.H. 83 % M = 15% V.G. 1 L = 20%	B. 12.700 N = 59 % R. 4.200.000 E = 2 % T.H. 84 % M = 8 % V.G. 1 L = 31 %	
Obs.n°22	B. 3.900 N = 53% R. 3.200.000 B = 1% A.F. ... T.H. 69 % E = 3% V.G. 1,08 M = 7% L = 36%	B. 5.500 N = 77 % R. 3.200.000 B = 1 % T.H. 75 % E = 1 % V.G. 1,17 M = 6 % L = 15 %	
Obs.n°14	B. 7.200 N = 58% R. 4300.000 E = 2% CO. T.H. 81 % M = 2% V.G. 0,94 L = 38%	B. 8.000 N = 74 % R. 3.400.000 B = 1 % T.H. 69 % E = 3,5 % V.G. 1 M = 4,5 % L = 17 %	B. 8.000 N = 68% R. 4.200.000 B = 1,5% T.H. 78 % E = 1,5% V.G. 0,93 M = 10% L = 19%

Obs.n°15 A.L.	B. 9.600 R. 4.100.000 T.H. 90 % V.G. 1,09	N = 68 % E = 7 % M = 12 % L = 13 %	B. 9.200 R. 4.100.000 T.H. 88 % V.G. 1,07	N = 72 % E = 2,5 % M = 8,5 % L = 17 %		
Obs.n°18 MAR. F..	B. 12.500 R. 5.000.000 T.H. 92 % V.G. 0,90	N = 53 % E = 0 % M = 6 % L = 39 %	B. 9.600 R. 4.600.000 T.H. 81 % V.G. 0,90	N = 53 % E = 0 % M = 4 % L = 37 %	B. 8.000 R. 4.400.000 T.H. 81 % V.G. 0,92	N = 58 % E = 0 % M = 6 % L = 28 %
Obs.n°20 E.P. ...	B. 6.900 R. 3.500.000 T.H. 87 % V.G. 0,96	N = 64 % E = 0,5 % M = 5 % L = 30,5 %	B. 8.800 R. 4.100.000 T.H. 83 % V.G. 1	N = 79 % E = 7,5 % M = 13,5 % L = 35 %	B. 5.700 R. 4.000.000 T.H. 83 % V.G. 1,04	N = 58 % E = 1 % M = 11 % L = 30 %
Obs.n°40 HU.	B. 8.600 R. 4.000.000 T.H. 80 % V.G. 1	N = 74 % E = 0,5 % M = 5,5 % L = 20 %	B. 5.300 R. 4.700.000 T.H. 90 % V.G. 0,96	N = 43 % E = 1 % M = 4 % L = 44 %		
					B. 8.700 R. 4.500.000 T.H. 86 % V.G. 0,94	N = 45 % E = 1 % M = 9 % L = 40 %

7. Vitesse de sédimentation

		- Avant traitement	15 jours	1 mois	6 sem.	2 mois	2 mois ¹ /2	3 mois
Observations n°s	1 L.L.	5-14-60	10-20-75		6-20-96	3-12-50	6-	5-14-84
	2 H.P.	73-86-107	35-56-100	34-64-80	35-55-106	30-43-83	33-68-83	22-44-84
	3 R.CO	7-20-88	11-24-72		14-30-95	10-22-85	11-27-37	5-12-70
	4 COUL	17-34-86	37-63-104	19-49-94	22-44-97	15-36-91	11-30-100	
	5 R...	45-64-115	42-65-110	25-68-89	63-91-103	85-109-115	81-95-102	
	6 VAL.	47-64-104	42-65-110	45-70-115	45-70-108	40-66-107		
	7 J.M.	7-23-68	9-21-55	10-15-52	22-40-89			
	8 L. CL	20-	10-24-85	16-30-80	9-23-97			
	9 G. LU.	2-10-26	5-14-60					
	10 L.M.	11-25-81	4-13-63	8-14-74		11-24-99		
"	11 MO..	54-80-112	24-43-109	21-46-101				
	14 CO..	45-75-115	25-43-97	60-91-125	25-57-111	20-38-102	80-110-131	
	15 AR..	18-40-90	10-22-75					
	18 M.R.	2- 6-51	6-19-55		11-30-78	20-43-92	3-10-47	11-28-82
	20 E.P.	7-19-85	10-25-68		15-41-102			

La vitesse de sédimentation suit l'évolution de l'état général. Elle est souvent moins accélérée à la fin du traitement.

Il semblerait, cependant, que la sédimentation se trouverait un peu accélérée vers les 2^e et 4^e semaines : faut-il conclure que la modification du taux des protides sanguins en serait cause ? Ce serait en rapport avec l'augmentation des alpha 2 glucoprotéines et gamma globulines.

III. — CONTRE-INDICATIONS ET TOLERANCE A LA NORETHANDROLONE

A) Contre-indications

La seule contre-indication, mais formelle, au traitement par la noréthandrolone est le cancer de la prostate (découle de la formule chimique).

En dehors de celle-ci, il est souhaitable de ne pas utiliser la noréthandrolone dans les médications intéressant la femme

enceinte (en particulier, dans le premier trimestre de la grossesse).

B) Tolérance

Hormis les deux cas précisés plus haut où la noréthandrolone est contre-indiquée ou déconseillée, dans l'ensemble la tolérance à ce produit *a été excellente*.

Chez la plupart de nos malades traités n'ayant pas atteint la soixantaine, *la reprise pondérale a été nette* et parfois même spectaculaire. On note, en général, une reprise de *l'appétit* et un *effet psychotonique non discutable*.

Certains malades sont même devenus presque euphoriques. Cependant, nous avons constaté chez des malades ayant un psychisme mental les y prédisposant, un *état d'énervement* tel que nous nous sommes trouvée dans l'obligation de suspendre le traitement.

Chez une malade, nous avons observé quelques *troubles digestifs à type de nausées*. Cependant, il s'agissait d'une malade anxieuse, craignant tous les médicaments, soumise à des séances régulières de rayons X et qui absorbait, chaque jour, 50 mgr. de noréthandrolone.

Au point de vue des fonctions hépatiques, *nous n'avons pas remarqué d'importantes perturbations*. Les tests hépatiques n'ont pas subi de modifications qui puissent être qualifiées de sensibles. Pas un malade ne montre, en effet, de troubles hépatiques ; les tests ne sont pas perturbés après la cure. Bien mieux, ceux-ci furent parfois améliorés : tel ce malade relevant d'un ictère et qui, soumis au traitement à la noréthandrolone, reprit en quelques semaines un état général excellent. Un seul ictère est à signaler chez un homme atteint de cirrhose avancée, mais ce cas isolé ne peut, en aucune façon, être considéré comme une conséquence de la médication, c'est-à-dire imputé à la noréthandrolone.

Nous n'avons rencontré qu'un seul cas d'intolérance marquée. Dès le second jour du traitement, la malade, âgée de 80 ans, fut couverte d'une éruption urticarienne phlycténulaire. La température s'éleva parallèlement pour voisiner 38° le soir alors que celle-ci était normalement de 37°2. En même temps,

le caractère de cette femme changea de façon surprenante. Celle-ci, habituellement douce et facile, devint excitée et irascible. Cet état cessa aussitôt l'arrêt du traitement.

Une remarque a été faite chez tous nos malades traités. Nous avons noté un *décalage thermique* de un à trois dixièmes de degré de la température matinale. Ce décalage semble un peu moins marqué pour la température vespérale. Il se produit dès le second jour du traitement. Il cesse le lendemain de l'arrêt de l'absorption du produit, si bien qu'on pourrait presque, par la seule courbe thermique, dire à quel moment se placent le début et l'arrêt du traitement. Ce décalage traduit l'action progestative imputable à la noréthandrolone.

La courbe thermique régulière de la femme est influencée par la prise du produit. Nous avons constaté *quelques troubles de la menstruation*, ce qui serait dû à l'action progestative et antiœstrogénique de la noréthandrolone. Il y aurait un retard dans l'ovulation lorsque le produit est administré dans la première partie du cycle. Ainsi, chez une malade en période d'activité génitale, on nota un retard de quinze jours sur la date d'ovulation. En effet, la noréthandrolone n'avait pas été prescrite du 5^e au 25^e jour du cycle ; autrement dit, la malade avait été soumise au traitement pendant toute la première partie du cycle : ce fait a pour conséquence de retarder d'autant la date de l'ovulation.

Lors d'une seconde cure prescrite un mois après l'arrêt de la première, la noréthandrolone fut *volontairement* administrée pendant les quinze premiers jours du cycle. Ce dernier fut en fait supprimé ; les règles furent suspendues pendant un mois.

Cette suppression de l'ovulation n'a pas eu d'incidence sur l'état de la malade qui a bien supporté le produit et repris 3 kilos.

Le tableau ci-après (observation n° 3) résume nos observations sur la menstruation :

Dates d'administration de la noréthandrolone	Dates des règles
1 ^{re} cure : du 16-8-60 au 15-9-1960 40 mgr par 24 heures.	27-28 juillet 29 août
2 ^e cure : du 5-10-60 au 8-11-1960 20 mg par 24 heures.	9 octobre 17-20 décembre

Chez une autre malade (observation n° 7) qui avait noté un retard d'un mois avec un traitement au phényl-propionate de 19 nor-androsténolone, nous n'avons pas connu de modifications notables sur la date prévue. Cependant, la dose de 40 mgr. donnée avait été réduite à 20 mgr. deux jours avant la date présumée des règles.

Dates du traitement à la noréthandrolone	Dates des règles
1 ^{re} cure : du 6-10-60 au 23-10-1960 40 mg par 24 heures	10 au 12 sept. 1960 26 au 27 oct. 1960
2 ^e cure : du 24-10-60 au 8-11-1960 20 mg par 24 heures	21 au 22 nov. 1960 15 au 16 déc. 1960

Chez toutes les autres malades, nous n'avons constaté aucun retard dans la menstruation, ni aucune métrorragie.

Nous n'avons noté, dans tous nos traitements — doses thérapeutiques normales — *aucun signe de virilisation, aucune apparition de pilosité anormale, aucune modification du clitoris. Jamais nous n'avons observé un changement dans le timbre de la voix, ni constaté une poussée quelconque d'acné.* Ces troubles n'apparaîtraient d'ailleurs qu'après des traitements longs et intensifs à doses élevées.

De toute façon, les signes demeureraient discrets et, en tout cas, beaucoup moins importants qu'avec la testostérone et ses dérivés.

Chez l'enfant de cinq ans que nous avons traitée, nous n'avons remarqué de signes de virilisation, ni de modification du timbre de la voix et pas davantage d'acné. Un cliché radiologique des poignets a été tiré avant le traitement et ensuite chaque mois, d'une part pendant le traitement et, d'autre part, durant la période de trois mois qui a suivi la fin de la médication. Nous n'avons noté ni soudure précoce des cartilages de conjugaison, ni maturation anormale de l'âge osseux aux doses thérapeutiques utilisées.

A signaler que l'un de nos malades tuberculeux a fait une hémoptisie alors qu'il se sentait remarquablement bien. Il s'agit d'un malade tuberculeux évolutif résistant à tous les antibiotiques et qui a déjà eu d'ailleurs plusieurs hémoptisies.

Néanmoins, on peut se demander si la noréthandrolone ne faciliterait pas une congestion pulmonaire chez des malades prédisposés.

*
* *

Les avantages qu'apporte ce nouveau produit compensent largement les quelques inconvénients, minimes d'ailleurs, rencontrés dans la médication. Les quelques perturbations observées ne sont du reste que transitoires. Une femme oubliera très facilement les désagréments d'un retard sur la date prévue de sa menstruation ; par contre, elle ne pardonnera pas une pilosité anormale.

TROISIEME PARTIE

INDICATIONS CLINIQUES, POSOLOGIE, CONDUITE DU TRAITEMENT

I. — INDICATIONS CLINIQUES

Il résulte des considérations qui précèdent que la noréthan-drolone est un médicament actif par voie buccale, *freinant d'une façon remarquable le catabolisme protidique.*

Dès son administration, on note *un effet psychotonique, une augmentation de l'appétit, un gain de poids régulier.*

Ce produit est donc indiqué :

- dans tous les états de dénutrition et de maigreur d'origine variable ;
- dans tous les cas où le métabolisme calcique doit être facilité (fractures et ostéoporoses) ;
- dans toutes les cicatrisations difficiles (plaies, brûlures, escarres, colites ulcéreuses) ;
- dans les traitements prolongés par les corticoïdes lorsque le catabolisme est accéléré ;
- dans toutes les affections où il existe un catabolisme protéique pathologique (cancer du sein).

II. — POSOLOGIE

La posologie moyenne chez l'adulte se situe entre 0,50 et 1 mgr. par kilo de poids.

La durée moyenne des traitements est de quinze à trente jours, avec renouvellement possible à volonté.

Chez la femme en âge d'activité génitale, il est recommandé d'administrer la noréthandrolone *du 5^e au 25^e jour du cycle*.

Une posologie plus élevée pourrait être indiquée. Cependant, dans ce cas, il faudrait soumettre le malade à un contrôle médical régulier.

Chez l'enfant, la dose maximum à utiliser est de 0,50 mgr. par kilo de poids.

III. — SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Ainsi qu'il a été indiqué plus haut, les inconvénients constatés lors de l'administration de la noréthandrolone sont minimes lorsque les doses et les cures sont celles prévues par la posologie habituelle (1 mgr. à 0,50 mgr. par jour et par kilo de poids ; cure de trois semaines).

Par contre, si des doses plus élevées sont nécessaires et si la durée des cures se prolonge, une surveillance médicale régulière doit être envisagée.

De toute façon, on peut opposer la puissance de l'action métabolique de la noréthandrolone à la faiblesse de son effet androgène.

L'administration par voie orale facilite la prescription et permet d'utiliser le produit en cure ambulatoire. A souligner cependant, qu'il est préférable de répéter les cures plutôt que de les prolonger au-delà d'un mois.

Les incidents qui peuvent survenir pendant le traitement et qu'il convient de surveiller intéressent :

- la femme non ménopausée (effet androgène) ;
- tous les malades, quelle que soit la maladie (retentissement sur la fonction hépatique, nausées et allergie, acné et température) ;
- l'enfant (maturation osseuse et action virilisante) ;
- certaines maladies (nervosité, tuberculose).

Mais, tous ces incidents sont exceptionnels.

1. *En ce qui concerne la femme non ménopausée, il y a lieu :*

- a) de veiller à ne donner le produit que du 5^e au 25^e jour du cycle, de manière à prévenir tout retard dans la date des règles ;
- b) de surveiller l'apparition éventuelle de signes de virilisation que nous n'avons d'ailleurs jamais rencontrés aux doses thérapeutiques habituelles (qu'il s'agisse de pilosité anormale ou de modification du timbre de la voix) ;
- c) de prévenir la malade de la possibilité de métrorragies lors de l'arrêt du traitement ou de pertes intermenstruelles.

A noter que tous ces incidents sont transitoires et disparaissent aussitôt après arrêt du traitement.

2. *En ce qui concerne tous les malades et quelle que soit la maladie, il convient de surveiller :*

- a) la répercussion hépatique que peut entraîner l'absorption du produit lorsque l'état du malade impose des traitements de longue durée ;
- b) les nausées et l'allergie qui peuvent contraindre à l'arrêt du traitement ; l'association avec un antihistaminique ou encore la mise en œuvre d'une médication psychosomatique quelconque serait, dans ce cas, à envisager.

Enfin,

— il peut exister une poussée d'acné, mais les cures étant de courte durée, celle-ci n'exige pas l'arrêt du traitement ;

— on rencontrera toujours une élévation de la température thermique plus sensible d'ailleurs le matin que le soir ; il suffit de rassurer le malade, la chose étant presque normale puisqu'elle ne fait que traduire l'accélération de l'anabolisme protidique et l'action progestative.

3. En ce qui concerne l'enfant, le médecin devra prescrire des cures de courte durée avec doses réduites ; il vérifiera spécialement la maturation osseuse si le traitement doit être prolongé et également si aucun signe de virilisation n'apparaît chez la fille et s'il n'y a pas de puberté précoce chez le garçon.

4. En ce qui concerne certaines maladies, il conviendra :

- a) chez les malades nerveux prédisposés, lorsqu'il existe un énervement inaccoutumé, d'administrer un calmant neuroleptique ou un tranquillisant (ceci vaut surtout pour les malades traités pour maigreur nerveuse) ;
- b) chez les malades tuberculeux, de respecter les doses mentionnées plus haut. Ces doses seront réduites au minimum s'il s'agit de grands malades évolutifs ; résistant à tous les antibiotiques et se congestionnant facilement ; le médecin vérifiera également et régulièrement l'aspect radiologique.

Enfin, il y a lieu de préciser que la noréthandrolone ne se substitue pas mais s'ajoute aux médications propres à chaque malade (antibiotiques chez le tuberculeux et traitement local et matelas alternant dans les escarres).

CONCLUSIONS

Nous rapportons les observations faites sur 43 malades, dont 17 tuberculeux, que nous avons traités par la noréthandrolone, norstéroïde de synthèse actif par voie buccale.

Ces malades dénutris présentaient un état de maigreur importante. La répartition des divers cas examinés est la suivante :

Tuberculeux évolutifs ...	13	Délirante chronique	1
Tuberculeux guéris	4	Délirant gastrectomisé ..	1
Primo-infection chez une		Schizophrénique	1
enfant de 5 ans, débile		Paraplégiques	3
mentale	1	Cardiaque cachectique ...	1
Cancer du sein	1	Ostéoporose sénile géné-	
Cancer de l'œsophage		ralisée	1
(opéré)	1	Psychasténie	1
Maigreur avec œdèmes ca-		Escarres fessières	4
rentiels	1	Consolidations osseuses et	
Cirrhose éthylique	1	ostéoporoses	7
Maigreur constitutionnelle	1		

La noréthandrolone possède une activité anabolisante protéique identique à celle de l'hormone mâle. Son pouvoir androgène est, d'après les travaux expérimentaux, dix-sept fois moindre que celui du propionate de testostérone.

Nous avons utilisé ce nouveau produit à la dose moyenne de 0,50 à 1 mgr. par kilo de poids, par 24 heures et par cure de trois à quatre semaines, soit comme seul traitement, soit comme traitement adjuvant (tuberculeux évolutifs, cancéreux).

Les malades traités ont été suivis :

- sur le plan clinique (poids, courbe de température, courbe d'urines, tension artérielle, radiologie et bactériologie) ;
- et sur le plan biologique (bilan hépatique, protidique, urée sanguine, urée urinaire, ionique, phosphocalcique, glucidique, hématologique).

Nos résultats confirment les observations de nombreux auteurs étrangers et français (SAUNDERS et DRILL, STOKES et collaborateurs ; WHEDON et SHORR, PLUM et DUNNING, KOWALESWKY, BROUSSOLLE et collaborateurs, DULAC et collaborateurs, OLLAGNIER et coll., ISEMEIN et coll., etc...).

Les quelques incidents ou intolérances rencontrés au cours des traitements (intolérance gastrique, énervement, retard de règles) soit six cas et les rares échecs constatés (trois cas) ne sauraient être pris en considération comparativement aux avantages que l'on peut tirer de cette nouvelle médication.

Parmi les quarante-trois malades, trente-deux d'entre eux ont été traités pour maigreur. Sur ces trente-deux malades dont la maigreur était stable, c'est-à-dire non influencée par des médications antérieurement prescrites :

- 20 ont bénéficié d'une augmentation pondérale allant de 1 à 9 kilos ;
- 4 des tuberculeux, ont repris du poids, mais cette augmentation a été suivie, lors de l'arrêt du traitement, d'une chute pour différentes raisons (impossibilité de supporter le Trécator et par suite perte d'appétit (deux), masse purulente dans une cavité pleurale (1), grippe (1) ;
- 5 des vieillards, n'ont pas augmenté de poids ; cependant, leur état général s'est amélioré ;
- 3 n'ont tiré aucun bénéfice du traitement (allergie chez une femme tuberculeuse de 80 ans, cirrhose évoluée chez un homme, asthénie et ramollissement cérébral chez une femme de 80 ans).

Les résultats que nous avons obtenus sur les maigreurs de malades hospitalisés dans un service de phtisiologie sont remarquables, qu'il s'agisse de tuberculeux évolutifs ou d'anciens tuberculeux présentant notamment une insuffisance respiratoire.

Les gains pondéraux ont été de l'ordre de 1 à 9 kilos. Les malades ont accusé *une nette amélioration de l'état général*, une augmentation de l'appétit.

Nous insistons tout particulièrement sur l'intérêt de l'utilisation conjointe de la noréthandrolone et de certains médicaments ou antibiotiques préalablement mal supportés par les malades. Cette association leur permet, en effet, d'assimiler ceux-ci sans qu'il y ait perte d'appétit et, par suite, de poids.

La constatation faite étant des plus intéressantes, nous nous sommes interrogée sur l'opportunité d'associer de façon systématique la noréthandrolone et le Trécator en particulier, opportunité justifiée par le fait que nous avons dû, après avoir arrêté la médication, faire reprendre la noréthandrolone à trois malades traités au Trécator.

Chez l'enfant, et bien que les observations n'aient pu comprendre qu'un seul cas (primo-infection et débile mentale : observation n° 18), les résultats, avec des doses réduites et des cures de courte durée, afin de prévenir tout incident, ont été très favorables.

En ce qui concerne les malades relevant du service de médecine générale, encore que le nombre de cas traités (observations n° 21 à 23) ne permet pas de formuler une opinion précise, on est cependant conduit à admettre que le traitement par la noréthandrolone est particulièrement indiqué dans les maigreurs avec œdèmes carentiels et dans les maigreurs constitutionnelles.

Chez les cancéreux (observations n° 19 et 20), l'administration du 8022 peut améliorer l'état général ; après l'intervention, si celle-ci a eu lieu, la médication aide au rétablissement du malade dénutri et amaigri.

Quant aux malades nerveux prédisposés relevant du service de psychiatrie (observations n° 24 à 26), l'effet psycho-

tonique de la noréthandrolone a pu être constaté ; cependant, chez certains malades, l'administration du produit conduit à un énervement inaccoutumé.

Il y aurait intérêt, pour cette catégorie de malades, à utiliser avec la médication au 8022, un calmant neuroleptique ou un tranquillisant.

Chez les très grands vieillards (observations n^{os} 27 à 32), les résultats n'ont sans doute pas été aussi spectaculaires, mais il n'en demeure pas moins qu'il y a eu une légère amélioration de l'état général et que, trois d'entre eux, alors qu'une issue fatale était à craindre au moment de l'institution du traitement, étaient encore en vie trois mois après l'arrêt de la médication.

Dans les divers cas de consolidation osseuse et d'ostéoporoses traités (observations n^{os} 37 à 45), on a pu noter l'effet bienfaisant de la noréthandrolone. Les consolidations se sont faites de façon satisfaisante pour des fractures souvent multiples et dont la réduction était difficile ; les ostéoporoses ont diminué, mais les traitements doivent ici être prolongés car la guérison ou l'amélioration pour tout ce qui concerne les os, n'est jamais médicale, mais se fait dans le temps.

Quant à la cicatrisation (il s'agit surtout dans les cas traités, d'escarres fessières), l'action de la noréthandrolone s'est révélée, dans ce domaine, également remarquable (observations n^{os} 33 à 36).

En définitive, on peut conclure, comme DULAC et ses collaborateurs, que la noréthandrolone dont l'efficacité doit être soulignée, marque « *un progrès indiscutable par rapport aux produits existants* » et « *se rapproche beaucoup du stéroïde anabolisant idéal* ».

Vu :

LE DOYEN :
L. BINET.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
BARIETY.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :
J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- ASCHKENAZY. — Etude expérimentale de l'action protido-anabolisante et de la toxicité aiguë et chronique de la 17 α -éthyl-19 nortestostérone. *Thérapie* 1959, 14, n° 2, p. 332-349.
- BRICHANT J., BRICHANT M.-L., DUCOMMUN P., ENGEL D.-E., RIONDEL A.-M. — Action du 17 α -éthyl-19 nortestostérone sur les corticoïdes sur-rénaux. *Schweiz. Med. Wchunschr.* 88, 236, mars 1958.
- BROUSSOLLE P., ROSIER Y., HAOUR P., DEMARS A., OLIVIER L. — Essais thérapeutiques d'un nouveau stéroïde anabolisant : le noréthandrolone (Nilevar). *Presse Médicale*, n° 32, 25 juin 1960, p. 1243-1246. *Lyon Médical*, 26 juin 1960.
- BROWN S.-S., LIBO H.-W., NUSSBAUM A.-H. — Le noréthandrolone dans le traitement de l'anorexie et de l'hypotrophie chez l'enfant. *American A. of Ped. Meeting*, oct. 1958.
- DOWBEN R.-M. — Augmentation de l'excrétion de la créatine et de la créatinine après administration de 17 α -éthyl-19 nortestostérone. *Proc. of the Soc. of Exp. Biol. Med.* 1938, 98, 644.
- DUCOMMUN P., DUCOMMUN S., BAQUICHE M. — Comparaison entre l'action du 17 α -éthyl-19 nortestostérone et du propionate de testostérone chez le rat adulte et immature. *Act. Endoc.* 30, 78-92, 1959.
- DRILL V.-A., SAUNDERS F.-J. — Action androgène et anabolisante des dérivés de la testostérone. Engle E.T. et Pincus G. Editors : 1 vol. « Hormones and the aging process », *Acad. press. New-York*, 1956, p. 99-113.
- DRILL V.-A., RIEGEL B. — Recent progress in hormone Research, 14, 29, 64, 1958.
- DULAC et coll. — Le Noréthandrolone : nouveau stéroïde anabolisant. Etude thérapeutique en pratique médicale courante (sous presse).
- DUNNING M.-F., PLUM F. — Action du 17 α -éthyl-19 nortestostérone sur l'hypercalciurie consécutive à la poliomyélite. *Clin. Research Proc.* 6, 99, 1958.
- ESCHER G.-C. — Action physiologique du Nilevar dans le cancer du sein au stade tardif. *Conférence on the clin. use of anabolic agents*, Chicago, avril 1956.

- GJURUP S., THAYSEN J.-H. — Les stéroïdes anabolisants dans le traitement de l'urémie. *The Lancet*, p. 885-887, 25 octobre 1958.
- GOLDFARB A.-F., NAPP E.-E., STONE M.-L., ZUCKERMAN M.-B., SIMON J. — Action anabolisante d'un dérivé de la 17 nortestostérone : le noréthandrolone. *Obst. Gyn.*, II, 454, 1958.
- GOLDMAN J.-N., EPSTEIN J.-A., KUPPERMAN H.-S. — Comparaison entre les actions antigonadotrope, anabolisante et androgène du Nilevar sur les rats en parabiose. *Endocrinologie*, 61, 166, 1957.
- GOUWS F., SILBERMANN O., MAC KENZIE W.-C. — Action du 17 α -éthyl-19 nortestostérone (Nilevar) sur la cicatrisation des plaies expérimentales. *Canc. J. Surg.* 1, 362, juillet 1958.
- HARGROVE M.-D., SARAVIA A., RUFFIN M. — L'usage d'un anabolisant (noréthandrolone) au cours des syndromes de dénutrition après gastrectomie. Rapport préliminaire. *South Med. J.*, 52, 10 octobre 1959.
- HELLER C.-G., LAIDLAW W.-M., HARVEY H.-T., NELSON W.-O. — Action de plusieurs dérivés progestatifs sur les fonctions de reproduction de l'homme adulte. *Am. New-York Acad. Sc.* 71, 649, 1958.
- ISEMEIN L., TABAU R., FOURNIER M., VIGNOLI R. — Premiers résultats du traitement des ostéoporoses cortisoniques par l'association d'un anabolisant de synthèse non virilisant : le 17 α -éthyl-19 nortestostérone et de l'acide désoxyrribonucléique. Ligue fce contre Rhumatisme. *Soc. fcs Orth. et Traumat.* Aix-les-Bains, 25-26 juin 1960.
- KORY R.-C., WATSON R.-N., BRADLEY M.-H., PETERS B.-J. — Evaluation de l'action anabolisante (en six mois) du Nilevar chez les sujets maigres. *J. Clin. Invest.*, 36, 907, 1957.
- KOWALEWSKI K., COUVES C.-M., LANG A. — Action protectrice du 17 α -éthyl-19 nortestostérone envers l'inhibition de la réparation osseuse chez le rat nourri avec de la graine de poids de senteur (ostéoporose expérimentale). *Acta Endocrinologica*, Copenhague, 2 février 1959, p. 269. *Semaine des Hôp.*, 12 juin 1959, p. 2018.
- KOWALEWSKI K. — Fixation du soufre radio-actif au cours de la croissance osseuse du jeune coq traité par la cortisone et le 17 α -éthyl-19 nortestostérone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* 97, 432, 1958.
- KOWALEWSKI K., MORRISON R.-T. — Action de certains stéroïdes sur la fixation du soufre radio-actif au cours des fractures expérimentales du rat. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 35, 771, octobre 1957.

- KOWALEWSKI K., GOUWS F. — Action du 17 α -éthyl-19 nortestostérone (Nilevar) sur la fixation du soufre radio-actif sur l'humérus du rat après fracture. *Surg. Gyn. Obst.*, 105, 1, juillet 1957.
- KOWALEWSKI K., GORT J. — Un androgène anabolisant stimulant la consolidation des fractures expérimentales du rat traité par la cortisone. *Acta Endoc.* 30, 273-276, 1959.
- KROULIK W.-J. — Traitement des victimes sévèrement brûlées lors de l'incendie d'un collège à Chicago. *J. of Int. Coll. of Surgeons*, 32, 4, 359-318, octobre 1959. *Anal. in P.M.* du 20 février 1960, p. 349.
- LICHTWITZ A., DE SÈZE S., HIOCO D. et BRODIER P.-H. — Physiopathologie et traitement des ostéopathies séniles (place occupée par le Nilevar dans le traitement). *Semaine des Hôp.*, 4-12 juillet 1959, p. 2249.
- MC CRACKEN B.-H., PARSONS F.-M. — Le Nilevar, agent supprimant le catabolisme des protéines dans l'insuffisance rénale aiguë. *The Lancet* 2, 885, 25 octobre 1958.
- MAC SWINEY R.-R., PRUNTY F.T.G. — Action métabolique de trois dérivés de la testostérone y compris le 17 α -éthyl-19 nortestostérone. *J. Endoc.*, 16, 28 novembre 1957.
- OLLAGNIER Ch., OLIVIER L., GABRIELLE R., BIED j. — Traitement des maigreurs des tuberculeux par un nouvel anabolisant de synthèse : le noréthandrolone. *Revue Lyonnaise de Médecine* (sous presse).
- PEDEN J.-C., MAXWELL M., OHIN A. — Action anabolisante d'un nouveau stéroïde au décours d'interventions chirurgicales. *A.M.A. Arch. Surg.*, 75, 625, 1957.
- SAUNDERS F.-J., DRILL V.-A. — Action myotrophique et androgénique du 17 α -éthyl-19 nortestostérone et des dérivés voisins. *Endocrinology* 58, 567-572, 1956. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 94, 646-649, 1957.
- SPENCER H., BERGER E., CHARLES M., GOTTESMAN E., LASZLO D. — Action métabolique du 17 α -éthyl-19 nortestostérone chez l'homme. *J. Clin. Endoc. Métab.*, 17, 975-984, 1957.
- TETHER R.-S., LAIDLAW W.-M., HELLER C.-G. — Action androgène du 17 α -éthyl-19 nortestostérone comparée à celle du propionate de testostérone chez des hommes castrés. Action sur l'excrétion des gonadotrophines des œstrogènes et des 17 cétostéroïdes.
- WATSON R.-N., BRADLEY M.-H., CALLAHAN R., PETERS B.-J., KORY R.-C. — Valeur d'un anabolisant : la noréthandrolone chez les sujets amaigris. *The A.M. J. of Med. New-York*, 26, 2, 238-242, 1959.
- WESTON R.-E., ISAAC M.-C., ROSENBLUM R., GIBBONS D., GROSSMAN J. — Action métabolique d'un stéroïde anabolisant : le 17 α -éthyl-19 hydroxynorandrostérone chez l'homme. *J. of Clin. Invest.*, 35, 744, 1956.

- WOODFORD-WILLIAMS. — Etude de l'action anabolisante du noréthandrolone sur quatre vieillards dénutris. *Brit. Med. J.*, 13 décembre 1958, p. 1447.
- SACKS R.-A., DANIELSON F., WESTON R.-E. — Action du 17 α -éthyl-19 nortestostérone, stéroïde synthèse sur les liquides et lipoprotéines sériques humaines. *Journal of Clin. Endoc. Métab.* 1956-16 ; 1388.
- Prof. VAGUE J., MILLER G., TEITELBAUM M., CHINY J.-P. — Le Nilevar dans le traitement des maigreur (sous presse).
- L. ISEMEIN, FOURNIER A.-M., TABAU R.-L. — Quelques aspects des ostéoporoses cortisoniques. *Société de radiologie, séance du 27 mars 1960* (paraître dans journal de radiologie).
- STOKES et coll. — Action du Nilevar dans la synthèse de la créatine (*CORWELL University New-York NY*).
- WHEDON G.-D. et SHORR E. — N° 6. Etudes métaboliques au cours de la P.A.A. *Cornel University Méd. coll. and New-York hospital. Ext. the journal of clin.*, juin 1957, vol. 36.
- LEHMANN. — Utilisation de la noréthandrolone par voie buccale. *Lyon-Médical.*, n° 43, 23 octobre 1960.
- DUNNING M.-F. — Apparition d'un ictère après administration de noréthandrolone. *J.A.M.A.*, 57, 1958.
- DAVIES J.-W.-L., RICKETTS C.-R., BULL J.-P. — Catabolisme de la sérum-albumine et excrétion d'azote urinaire. *Lancet*, 14-2-1959, p. 346.
- ARTZ, C.-P., SOROFF H.-S., PEARSON E. et HUMMEL R.-P. — Some récent développement in oral feeding for optimal nutrition in burns. *Am. J. Clin. Nut.*, 1956, 4, 642.
- BARROWSKI. — A clinical évaluation of the anabolic effects of Nilevar in patients manifesting resistance to gain weight in some intestinal disturbances. *Report 20 septembre 1958*, H. BONO-WSKI, 246 Westered AV, New-York, 23, N.Y.
- BRENDLER H. et WINKLER B.-S. — Effet de la noréthandrolone sur l'excrétion des 17-cétostéroïdes chez les malades porteurs d'un cancer prostatique. *The journal of Clinical Endocrinology and Métabolism, Springfield*, février 1958, 19, n° 2, 183-192 ; résumé dans *Sem. Hôp. Paris*, 4-12 juillet 1959, 35, n° 56-57, 2280.
- BROWN S.-S., LIBO H.-W., et NUSSBAUM A.-H. — The successiul management of anorexie and weight lag in children with a new anabolic agent norethandrolone (Nilevar). Report.
- EDGREN R.-A. et CALHOUN. — Œstrogen antagonism : inhibition of œstrone induced uterine growth testosterone propionate, progesterone an 17-ethyl-19-nortestosterone.
- ESCHER. — The physiologie activity of Nilevar in advanced mammary carcinome. *Proc. Cong. on clinical use of anabolic agent, Chicago*, avril 56.
- GONDA S., VALENCIA G., et CALLER M. — Effect of Nilevar on weight gain in children with tuberculosis.

- KIRSCHVINK J.-F. et KELLEY V.-C. — Preliminary evaluation of norethandrolone (Nilevar) as a growth promoting agent in children.
- PINCUS G., CHANG Mc, ZARROW Mc, HAFEEZ E et MERRIL A. — Studies on the biological activity of certain 19-norsteroids in female anima. *Endocrinol.*, 1956, 59, 695-707.
- REIFENSTEIN Jr. E.-C. — The rationale for the use of anabolic seteroids in controlling the adverse effets of corticoids hormones upon proteins and osseous tissues. *South Med. J.*, 1956, 49, 933.
- SAUNDERS, COLTON et DRILL. — Progesterone like activity of a serie of 19-nortestosterone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, 94, 717-720.
- SAUNDERS F.-J. et DRILL V.-A. — Some biological activity of 17-ethynil an 17-alkyl derivatives of 17-hydroxy-œstrone. *An. N.Y. Acad. Sciences*, 1958, 71, 516-531.
- STOKES P.-E., HORWITH M.-W., PENNINGTON T.-G. et CLARKSON B. — Observations on the effect of 17- α -ethyl-19-nortestosterone as an anabolic agent with concomitant studies of its effects on creatine metabolism and vaginal cytology in human. Report Searle.
- WHEDON D. — Clinical Investigation Report, Juillet 1957, 11.
- ZARROW M., PETERS L.-E. et CALDWELL A.-L. — Comparative potency of several progestogenic compounds in a battery of different biological tests. *An. Acad. Sc., New-York*, 1958, 71, 532-541.
- BAJUSZ E. — Effet des hormones sur la régression de l'atrophie musculaire nerveuse. *Endocrinology Springfield*, février 1959, 64, n° 2, 262-269 ; résumé dans *S.H.P.*, 12 juin 1959, 35, n° 27, 2021.

TABLE DES MATIERES

I. — Introduction	13
Première partie. — <i>Ce qu'est la Noréthandrolone ?</i>	
Sa structure chimique	15
Ses propriétés chimiques et biologiques	17
Etude pharmacodynamique	17
Applications cliniques	30
Deuxième partie. — <i>Observations personnelles.</i>	
Observations cliniques	31
Observations biologiques	60
Contre-indications et tolérance à la noréthandrolone ..	83
Troisième partie. — <i>Indications cliniques, Posologie et Conduite du traitement</i>	
Indications cliniques	89
Posologie	89
Surveillance du traitement	90
Conclusions	93
Bibliographie	97

